SEMPER BONIS ARTIBUS

Handbuch

der

pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Geh. Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin, Dr. **Apolant**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **Axenfeld**, Freiburg i. B., Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest, Prof. Dr. **M. Beck**, Berlin, Privatdozent Dr. **Blumenthal**, Berlin, städt. Ober-Tierarzt **Bongert**, Berlin, Professor Dr. **O. Busse**, Greifswald, Prof. Dr. **Casper**, Breslau, Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin, Oberstabsarzt Prof. Dr. **Dieudonné**, Würzburg, Dr. **F. Doflein**, München, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Dönitz**, Berlin, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **P. Ehrlich**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **van Ermengem**, Gand (Belgien), Prof. Dr. **Th. Escherich**, Wien, Dr. **Eyre**, Guy's Hospital, London, Privatdozent Dr. **E. Friedberger**, Königsberg i. Pr., Prof. Dr. **P. Frosch**, Berlin, Tierarzt **Glage**, Hamburg, Prof. Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien, Prof. Dr. **M. Hahn**, München, Prof. Dr. **Armauer Hansen**, Bergen, Stabsarzt Dr. **Hetsch**, Berlin, Prof. Dr. **Hofer**, München, Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen, Prof. Dr. **Joest**, Dresden, Prof. Dr. **Kartulis**, Alexandrien, Prof. Dr. **Kitt**, München, Prof. Dr. **W. Kolle**, Bern, Prof. Dr. **H. Kossel**, Giessen, Dozent Dr. **Kraus**, Wien, Stabsarzt Dr. **K. Kutscher**, Berlin, Dr. **O. Lentz**, Berlin, Prof. Dr. **von Lingelsheim**, Beuthen (Oberschlesien), Dr. **Lipstein**, Frankfurt a. M., Stabsarzt Prof. Dr. **Marx**, Frankfurt a. M., Prof. **El. Metschnikoff**, Paris, Dr. **Martin Mayer**, Hamburg, Dr. **Arthur Meyer**, Berlin, Prof. Dr. **Morgenroth**, Berlin, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Neisser**, Breslau, Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **F. Neufeld**, Berlin, Prof. Dr. **Nocard**, Alfort†, Prof. Dr. **B. Nocht**, Hamburg, Dr. **C. Oppenheimer**, Berlin, Prof. Dr. **Ostertag**, Berlin, Prof. Dr. **Paltauf**, Wien, Prof. Dr. **J. Petruschky**, Danzig, Prof. Dr. **M. Pfaundler**, Graz, Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg, Prof. Dr. **Preisz**, Budapest, Dr. **Ernst Přibram**, Wien, Dr. **S. v. Prowazek**, Berlin, Marine-Generaloberarzt Prof. Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel, Dr. **Claus Schilling**, Berlin, Prof. Dr. **Schlegel**, Freiburg i. B., Prof. Dr. **Scholtz**, Königsberg, Prof. Dr. **Sobernheim**, Halle a. S., Prof. Dr. **A. Wassermann**, Berlin, Regierungsrat Dr. **A. Weber**, Berlin, Hofrat Prof. Dr. **Weichselbaum**, Wien, Prof. Dr. **Wernicke**, Posen, Dr. **Wladimiroff**, Petersburg,

nebst mikrophotographischem Atlas, zusammengestellt von
Prof. Dr. E. Zettnow, Berlin,

herausgegeben von

Prof. Dr. W. Kolle und **Prof. Dr. A. Wassermann**
Bern — Berlin

Erster Ergänzungsband.

Mit 12 Tafeln, 62 teilweise farbigen Abbildungen und 5 Kurven im Text.

Jena
Verlag von Gustav Fischer
1907.

Inhaltsverzeichnis.

I.

Trypanosomen als Krankheitserreger.

Von

Dr. B. Nocht und **Dr. Martin Mayer,**
Hamburg.

Mit 3 Tafeln und 10 Figuren im Text.

Allgemeines über Trypanosomen.

Im Laufe eines verhältnismäßig kurzen Zeitraumes zeigte es sich, dass die jetzt unter dem Namen Trypanosomen geführten, im Blute von Säugetieren, Vögeln und Kaltblütern parasitierenden Protozoen eine große Rolle unter den pathogenen Mikroorganismen spielen, dass eine ganze Reihe von Seuchen, deren Aetiologie lange unklar war, durch diese Protozoen erregt wird. Namentlich der Entwicklung der Färbetechnik und ausgedehnter Tierexperimente verdanken wir es, wenn heute unsere Kenntnisse über Biologie und Morphologie dieser Parasiten ziemlich vorgeschritten sind; noch aber stehen wir erst am Anfange der Lösung mancher wichtiger Fragen. Wir wissen noch nichts näheres über die Pathogenese der Krankheit, über den Stoffwechsel der Erreger im Organismus. Wenn ferner auch über Immunität und Immunisierung durch diese Parasiten schon eine große Reihe Untersuchungen angestellt sind, so sind bisher leider kaum positive Erfolge dabei erzielt. Hier werden vor allem physiologisch-chemische Untersuchungen in großem Maßstabe einzusetzen haben; auf ihrer Grundlage wird auch eine systematische Erprobung medikamentöser Gifte für diese Parasiten möglich sein.

Bezüglich der zoologischen Stellung der Trypanosomen und ihrer Morphologie herrschen noch viele Meinungsverschiedenheiten, und erst die Lösung der Frage, ob eine Weiterentwicklung im übertragenden Zwischenwirt, ähnlich wie bei Malaria, stattfindet, wird manche der Streitfragen lösen. Dazu kommt noch, dass durch neuere Untersuchungen (Schaudinn) die enge Beziehung der Trypanosomen zu anderen Blutparasiten aufgedeckt wurde.

Dem Zwecke dieses Handbuches gemäß sollen im folgenden die Trypanosomen lediglich als Krankheitserreger betrachtet werden. Während die Immunitätsverhältnisse bei diesen Erkrankungen ausführlich besprochen werden, können die morphologischen Details (besonders bezüglich der Kernverhältnisse) nur soweit in die Betrachtung einbezogen werden, als sie für das Verständnis nötig und für die Differentialdiagnose wichtig sind.

Aus praktischen Gesichtspunkten sind ferner die bisherigen medikamentösen Heilversuche nicht bei jeder Krankheit angeführt, sondern in einem besonderen Kapitel kurz zusammengefasst worden.

Geschichte und zoologische Stellung.

Gruby hat als erster 1843 den Namen Trypanosoma (= Bohrkörper) für einen Flagellaten des Froschblutes, Trypanosoma sanguinis (Gruby) vorgeschlagen, nachdem dieser Flagellat bereits 1841 durch Gluge und 1842 durch Mayer beschrieben worden war, der ihm den Namen Amoeba rotatoria beilegte. Während der Name von Kent (1880) in seinem Lehrbuche der Infusorien für diese Parasiten angewandt wurde, schuf er noch das Genus Herpetomonas, dem er die von Lewis 1878 genau beschriebenen Flagellaten des Rattenblutes einreihte. Für letztere wurde noch bis vor einigen Jahren dieser Name beibehalten, so von Bütschli (Protozoen 1884) Wasiliewsky & Senn und anfangs auch von Laveran & Mesnil. Doflein (1901) stellte dann Trypanosoma als einzige Gattung der Familie Trypanosomidae auf für alle Blutparasiten mit undulierender Membran; Unterordnungen dieser waren nach ihm Trypanosoma s. str., Herpetosoma und Trypanomonas.

Bald darauf schufen Laveran & Mesnil eine neue Gattung Trypanoplasma für einen Flagellaten des Fischblutes und stellten folgende Merkmale für die Genera Trypanosoma und Trypanoplasma auf:

1. Trypanosoma, Gruby 1843 (Laveran & Mesnil 1901 emend.). Flagellaten mit spindelförmigem Körper, seitlich mit einer undulierenden Membran versehen, deren verdickter Rand hinten in der zweiten Körperhälfte in eine Centrosomamasse endet (deutlich differenziert als Kernstruktur) und sich gewöhnlich nach vorn in eine freie Geißel fortsetzt. Längs-Zweiteilung, gleich oder ungleich. Einzelne Arten machen ein Stadium ohne undulierende Membran durch. — Parasiten des Blutes der Wirbeltiere, in allen Klassen dieser. Eine große Anzahl von Arten bekannt.

2. Trypanoplasma, Laveran & Mesnil 1901 (emend. 1904). Flagellaten mit länglichem Körper, seitlich eine undulierende Membran tragend, deren verdickter Rand sich nach hinten in eine Geißel fortsetzt und sich nach vorn umbiegt, um in einer (Centrosoma-) Masse zu endigen, die die Stärke und, bis zu einem gewissen Grade, die Struktur eines Kernes hat. Von derselben Masse geht eine vordere, freie Geißel ab. Wahrscheinlich gleichmäßige Längs-Zweiteilung. — Parasiten des Fischblutes. — Zwei Arten bekannt.

Die Definition Laveran & Mesnils ist recht prägnant. Auf jeden Fall sind die Zoologen jetzt soweit einer Ansicht, daß enge Beziehungen dieser Flagellaten zu andern z. B. Herpetomonas bestehen; alle aber stimmen zur Zeit darin überein Trypanosoma als besondere Gattung zu betrachten.

Technik der morphologischen Untersuchung.

1. In ungefärbtem, lebenden Zustande gelingt es leicht Trypanosomen zu beobachten. Ein Tropfen trypanosomenhaltigen Blutes wird auf einen Objektträger gebracht, mit einem Deckglase leicht ohne Druck bedeckt und direkt mikroskopisch betrachtet. Die Trypanosomen bleiben in diesem Zustande meist noch ziemlich lange am Leben und sind in ihren

charakteristischen Bewegungen gut zu untersuchen. Bei Arten, die sich sehr lebhaft bewegen, lassen sich die einzelnen Phasen der Bewegung beim allmählichen, dem Absterben vorangehenden Langsamerwerden derselben gut beobachten. Ist das Blut sehr stark infiziert, so kann es mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt werden; mit diesen verdünnten Lösungen lassen sich auch leicht hängende Tropfen in hohlen Objektträgern herstellen, in denen bei Luftabschluss die Parasiten oft noch mehr als 24 Stunden am Leben bleiben.

2. Betrachtung gefärbter Parasiten:

Zur Färbung bestimmte Präparate müssen erst fixiert werden. Es werden möglichst dünne Ausstriche auf Deckgläsern oder auf Objektträgern angefertigt, wobei besonders ein Quetschen der zarten Gebilde vermieden werden muss.

a) Die Fixierung der Präparate: Für die meisten Fälle ist eine Fixierung der lufttrocknen Präparate in 95proz. oder absolutem Alkohol (15—30 Minuten oder länger) am zweckmäßigsten. Osmiumfixierung wird angewandt, um die Parasiten vor dem Lufttrockenwerden rasch abzutöten und zu fixieren, um möglichst das Stadium der Bewegung zu erhalten; sie geschieht durch Eintauchen des noch feuchten Präparates für 5—10 Sekunden in einen Cylinder mit Osmiumdämpfen. Die dann an der Luft getrockneten Präparate werden von vielen noch längere Zeit gewässert, eine Prozedur, die nicht absolut nötig ist und Pilzwucherung auf dem Präparate begünstigt.

b. Die Färbung: Da wir es mit Protozoen zu thun haben, bei deren Betrachtung vor allem die Kernverhältnisse von Interesse sind, kann für ihre Färbung nur eine Methode herangezogen werden, welche Kernsubstanz und Protoplasma deutlich sichtbar macht und differenziert; eine solche ist die Romanowskysche Methode. Diese hat im Laufe der Jahre viele Wandlungen und Verbesserungen erfahren (Nocht, Michaelis, Laveran, Reuter, Leishman).

Seit Giemsa das reine Azur ausgedehnterer Anwendung erschlossen hat, werden fast allgemein nur noch Methoden angewandt, die sich dieses reinen Farbstoffes in Verbindung mit Eosin bedienen. Namentlich das neue von Giemsa angegebene, haltbare und stets gebrauchsfertige Gemisch hat sich in der Praxis aufs beste bewährt. Es wird von uns zur Trypanosomenfärbung nunmehr stets angewandt und auch die auf Tafel I abgebildeten Präparate sind damit gefärbt. Die Ausführung ist folgende: Die fertige Lösung (Grübler, Leipzig) wird mit destilliertem Wasser so verdünnt, dass je ein Tropfen von ihr 1 ccm Wasser entspricht. Die Verdünnung muss unter Umschütteln in weitem Gefäß hergestellt und unverzüglich auf das Präparat reichlich aufgegossen werden. Die Färbedauer beträgt mindestens 15—20 Minuten (gewöhnlich sind in 20 Minuten Kerne und Geißeln gut gefärbt), dann wird in starkem Wasserstrahl abgespült und getrocknet. Laveran empfiehlt, die Präparate nach dem Abspülen noch 1 Minute lang in 5-proz. wässrige Tanninlösung zu legen und dann wieder zu wässern. Hierbei wird nach unseren Beobachtungen das Chromatin etwas dunkler, die Färbung widerstandsfähiger (Dauerpräparate, Präparate zur Mikrophotographie. Schnittfärbung). Dauerpräparate sind nur in säurefreien Kanadabalsam, besser noch in eingedicktes Cedernöl einzubetten. Ueberfärbte Präparate können nach dem Trocknen in destilliertem Wasser wieder etwas differenziert werden. Wird die Farblösung zu stark gemischt, so bilden sich Niederschläge, dagegen geben verdünn-

tere Lösungen, als oben angegeben, bei längerer Anwendung schöne Bilder; insbesondere für Organausstriche sind sie zu empfehlen. Durch Zusatz geringer Mengen Alkali, z. B. 1—10 Tropfen einer 1-promill. Kaliumcarbonatlösung zu 10 ccm Wasser vor dem Mischen desselben mit der Farblösung, können einzelne Blut- und Parasitengebilde noch stärker hervorgehoben werden.

3. Der Nachweis sehr spärlicher Trypanosomen in Körperflüssigkeiten kann durch längeres Centrifugieren erleichtert werden. Das ist z. B. bei der Untersuchung von Cerebrospinalflüssigkeit unerlässlich. Beim Centrifugieren von Blut sind die roten Blutkörperchen vorher zu zerstören z. B. durch Zusatz von Essigsäure.

Gelingt der mikroskopische Nachweis auch unter diesen Umständen nicht, so giebt die Ueberimpfung größerer Blutmengen auf empfängliche Tiere oft noch einen Erfolg. Insbesondere sind solche Kontrollübertragungen in den Fällen, in denen es sich um die Feststellung eines Heilerfolges handelt, stets vorzunehmen.

Morphologie.

Der Zellkörper der Trypanosomen hat eine länglichovale meist zugespitzte Form. Am Zellkörper treten im gefärbten Präparate hervor 1. zwei Kerne, ein größerer und ein kleinerer, 2. eine undulierende Membran, 3. eine freie Geißel, die mit der undulierenden Membran in Zusammenhang steht. Betrachten wir im folgenden die einzelnen Teile:

1. Das Protoplasma hat im Leben meist einen gelblich-grünen Schimmer; kleine lichtbrechende Körnchen sind manchmal darin sichtbar. In gefärbten Präparaten (Giemsa) erscheint es blau in verschiedenen Farbenabstufungen, sehr oft mit einem rötlichen oder violetten Tone. Es enthält öfters dunkelrot bis schwärzlich gefärbte Granula, die sehr fein, fast staubförmig sein können, in anderen Fällen aber dicke runde Körner darstellen.

2. Der Kern ist im ungefärbten Präparate als eine helle alveoläre, ovale, meist in der Nähe der Mitte gelegene Stelle erkennbar. Bei der Giemsafärbung nimmt er Chromatinfarbe an. Die feinere Kernstruktur ist dabei aber gewöhnlich nicht erkennbar; mit besonderen Methoden sieht man darin (nach Prowazek) das Karyosom oder den Innenkörper; dieser Innenkörper wird getragen von einer achromatischen, alveolaren Substanz, an deren Knotenpunkten das Kernchromatin sitzt. Dies Chromatin ist meist in der Zahl von acht Chromatinkörnern oder -stäbchen zusammengeballt, wenn es nicht fein staubartig über die Struktur verteilt ist. Diese Achtzahl der Chromosome, die bei vielen Flagellaten wiederkehrt, glaubt Prowazek auf die Beschaffenheit der achromatischen Struktur, die eine solche Anordnung bedingt, zurückführen zu können.

3. Der zweite Kern. Bei allen Trypanosomen findet sich nahe dem geißelfreien Ende ein zweites kernartiges Gebilde, das nach Giemsa Chromatinfärbung annimmt. Im Leben stellt es ein kleines, glänzendes, grünliches Körnchen dar, bei Giemsafärbung nimmt es einen mehr violetten Farbenton als der Hauptkern an. Rabinowitsch & Kempner nannten es Nucleolus, Plimmer & Bradford Mikronucleus, Laveran & Mesnil Centrosom, Wasiliewsky & Senn Geißelwurzel, analog der von Webber eingeführten Bezeichnung Blepharoplast. Dieser Blepharoplast, der den Bewegungskern darstellt, steht in genetischem Zusammenhang mit dem eigentlichen Zellkern (Somakern). Schaudinn wies zuerst

nach, dass er ein durch heteropole Mitose von diesem abgespaltener Kern mit Centrosom und Chromosomen ist. PROWAZEK hat für das Rattentrypanosoma diesen Teilungsvorgang genau beschrieben; dabei wird zugleich ein Fibrillensystem mit ausgebildet, das färberisch sehr schwer darstellbar ist und Beziehung zu den Kontraktionen des Körpers selbst bei der Bewegung hat.

4. Die Geißel entsteht aus dem oben beschriebenen Blepharoplasten und bildet während ihrer Entstehung sich als Saumgeißel der dem Protoplasma entstammenden undulierenden Membran aus. Die Geißel färbt sich nach GIEMSA gleichfalls intensiv rot. Zwischen Geißel und Blepharoplast scheint bei vielen Trypanosomen ein kleiner Zwischenraum zu bestehen.

5. Eine Periplasthülle umgiebt den Zellkörper, eine solche nahmen schon WASILIEWSKY & SENN an; sie ist in der Regel kaum sichtbar, am besten noch, wenn das Protoplasma durch mechanische Schädigung ausgepresst wird (PROWAZEK). Diese Hülle hat einen rötlichen Schimmer und scheint danach auch ein Produkt der Kernsubstanz zu sein.

6. Vacuolen. Die Frage ob im Leben echte Vakuolen bestehen, ist noch nicht sicher gelöst. Bei den im Menschen gefundenen Trypanosomen finden sich oft solche Vakuolen vor oder hinter dem Blepharoplast im gefärbten Präparate. Neuere Untersuchungen weisen aber darauf hin, dass es sich dabei vielfach um Kunstprodukte bei der Präparierung handelt.

7. Granula. Die Bedeutung der oft zahlreichen Granula des Protoplasma ist noch nicht bekannt. Vielfach scheinen sie Kernsubstanz zu enthalten, in andern Fällen nehmen sie bei Giemsafärbung oft einen schwärzlichen Farbenton an (besonders bei Trypanosoma gambiense). Die Darstellung der Granula mit Neutralrot gelang PROWAZEK, während die Glykogenreaktion negativ ausfiel. In einzelnen Fällen sind die Granula kurz vor dem Tode des befallenen Tieres sehr zahlreich.

Die Frage, welches Körperende des Trypanosoma als das vordere zu bezeichnen sei, ist vielfach erörtert worden. KOCH hielt das geißeltragende Ende anfangs für das Hinterende, BÜTSCHLI, WASILIEWSKY und SENN für das Vorderende analog den Verhältnissen bei andern Flagellaten. RABINOWITSCH & KEMPNER betonten demgegenüber, dass die Bewegung nicht allein maßgebend sein könne, da auch öfters Bewegung mit dem geißeltragenden Ende nach hinten stattfinde. PROWAZEK bestätigt dies und begründet es damit, daß man bei der Analyse der Bewegung von Flagellaten scharf unterscheiden müsse zwischen 1. der eigentlichen Körperbewegung, die auf Kontraktionen der (oben erwähnten) myophanähnlichen Fibrillen beruhe und oft eine leichte Spiraldrehung des Körpers bedinge, und 2. der Bewegung der mit einer undulierenden Membran zusammenhängenden Geißel. »Durch die Körperkontraktionen kann sich das Tier gleichsam nach vorwärts bohren, während andrerseits meistens unter der zum Teil auch formgebenden Thätigkeit der Geißel die Bewegung mit dem geißeltragenden Ende erfolgt.« Es könne danach die Bewegungsrichtung allein nicht maßgebend sein für die Orientierung der Körperenden, wohl aber gehe aus der Entwicklungsgeschichte des Trypanosoma hervor, dass in der Richtung des geißeltragenden Endes aus dem zentralen (trophischen) Kern der Blepharoplast (Bewegungskern) zuerst heraustrete, um erst später gegen das geißelfreie Ende, von besonderen Fibrillen gezogen, hinzuwandern. Aus diesem Grunde sieht PROWAZEK das geißeltragende Ende als das Vorderende an.

Die Vermehrung der Trypanosomen im Warmblüter findet 1. durch Längsteilung in zwei Individuen, 2. durch multiple Teilung statt. Ersterer Modus ist der gewöhnliche für die pathogenen Trypanosomen, während der zweite die Regel nur bei Trypanosoma Lewisi bildet. Der Unterschied zwischen beiden Modi ist nicht sehr groß, er besteht hauptsächlich darin, dass unter fortwährender Weiterteilung der Kernelemente (Blepharoplast, Somakern, Geißel) das Protoplasma noch zusammen bleibt und hierdurch das Bild einer vielfachen Teilung entsteht, deren charakteristischstes Stadium die Rosettenform ist (s. die Schilderung des Entwicklungsganges des Trypanosoma Lewisi, Tafel I).

Bei der Zweiteilung teilt sich meist zunächst der Blepharoplast, dann erst der Somakern und zwar durch Mitose; neben der alten Geißel, die erhalten bleibt, wird dann die neue für das Tochterindividuum angelegt. In seltenen Fällen kann man nach diesem einfachen Schema der Längsteilung eine Teilung in 3—4 Individuen beobachten.

Geschlechtsformen. Der Gedanke, dass auch bei den Trypanosomen verschiedene Geschlechter im Blute zirkulieren könnten, war ja naheliegend. Ziemann hat als Erster darauf aufmerksam gemacht, dass bei Tsetse neben lichtblau sich färbenden, breiteren Formen, schmälere vorkommen, die sich mehr violett färben und zahlreiche Granula enthalten. Bei letzteren konnte er nicht selten eine feine Verteilung des Chromatins über den ganzen Körper finden. Er sprach daher die Vermutung aus, dass es sich dabei um männliche und weibliche Individuen handeln könne. Prowazek konnte dies für die Rattentrypanosomen bestätigen, bei denen er drei Formengruppen unterschied:

1. Formen mit einem nicht scharf umgrenzten Kern und zahlreichen Granulationen (indifferente Formen).

2. Etwas schmälere, manchmal dunkler blau sich färbende Individuen mit einem schärfer umgrenzten, länglichen, chromatinreichen Kern (Männchen).

3. Parasiten, deren Körper gedrungener, massiger ist; deren Protoplasma deutlich gleichmäßig alveolar ist und sich nach Giemsa in einem eigentümlichen, transparenten, himmelblauen Farbenton färbt (Weibchen).

Diese Annahme von Mikrogametocyten und Makrogameten haben sich für das Trypanosoma Lewisi bestätigt durch den Nachweis einer geschlechtlichen Entwicklung im übertragenden Insekt (Haematopinus spinulosus). Näheres über diese Untersuchungen Prowazeks findet sich im Kapitel Trypanosoma Lewisi. — Dass aber auch bei den anderen Trypanosomen eine Entwicklung im Zwischenwirt stattfinden kann, ist sehr wahrscheinlich; dem können auch direkte Uebertragungsversuche nicht entgegenstehen, die ja nur beweisen, dass das Insekt auch rein mechanisch (wie die Injektionsspritze) die Infektion vermitteln kann. Inzwischen ist Gray und Tulloch der Nachweis einer Vermehrung des Trypanosoma gambiense in der Glossina palpalis gelungen und die Gleichheit der beobachteten Formen mit denen von Trypanosoma Lewisi im Insekt lässt eine geschlechtliche Entwicklung als sicher erscheinen. (Ausführlich im betr. Kapitel.)

Andere Formen im Säugetierblute, wie die oben geschilderten, sind häufig beschrieben worden, ebenso in inneren Organen (runde Formen mit und ohne Geißel, Birnformen, amöboide Formen [Plimmer & Bradford u. s. w.]). Bisher sind jedoch keine Anhaltspunkte gewonnen, dass im Körper des Warmblüters andere Lebensformen der als Trypano-

somen beschriebenen Flagellaten vorkommen, und die größte Zahl der oben erwähnten Formen konnte bereits als Degenerationsprodukt erklärt werden (s. photogr. Tafel Nr. 9—12).

Dagegen ist hier der Platz, darauf hinzuweisen, dass Beziehungen der Trypanosomen zu einer Reihe anderer Parasiten bestehen, derart, dass jene Stadien durchmachen, in denen sie als Flagellaten erscheinen, die den Trypanosomen sehr ähnlich, oft geradezu gleich sind. Hierher gehören vor allem zwei Parasiten des Steinkauzes (Athene noctua), nämlich das Halteridium, jetzt von SCHAUDINN Trypanosoma noctuae (CELLI und SAN FELICE) genannt und der Leukocytozoon, jetzt Spirochaete Ziemanni (LAVERAN) benannte Parasit. Für ersteren Parasiten konnte SCHAUDINN nachweisen, dass die im Blute der Eule als Halteridien erscheinenden Formen die Geschlechtsstadien eines Trypanosoma sind, das sich im Culex pipiens vermehrt, um nach einer komplizierten Wanderung durch den Körper der Mücke mit dem Stich dieser wieder in das Blut der Eule zu gelangen und sich dort nach einer Periode der asexuellen Vermehrung in die männlichen und weiblichen Halteridien zu verwandeln. Aber auch im Blute der Eule machen die Parasiten Trypanosomenstadien durch. SCHAUDINN wies nämlich nach, dass während der Reifung die Parasiten des Nachts und besonders in den inneren Organen die befallenen Blutkörperchen wieder verlassen, wobei sie einen Geißelapparat ausbilden und dem Bau nach wieder zu Trypanosomen werden; nach einer Periode der Bewegung setzt sich der Parasit wieder an einem Blutkörperchen fest bis zur nächsten Nacht. Dies Spiel setzt sich 6 Tage lang fort, bis der Parasit seine volle Größe erreicht hat; er wandert dann wieder aus und teilt sich durch Längsteilungen in junge Flagellaten, die den sechstägigen Cyklus von neuem beginnen.

Auch bei dem zweiten Parasiten der Athene noctua konnte SCHAUDINN im Blute der Eule einen Wechsel von Ruhe- und Bewegungsstadien feststellen, bei denen die letzteren wiederum in Trypanosomenform erscheinen [sie unterscheiden sich von dieser durch die doppelte Zahl der Chromosome (16)].

Auf der photographischen Tafel haben wir diese beiden Stadien von Spirochaete Ziemanni abgebildet (Fig. 3 u. 8). Die Parasiten nehmen das Blutelement — nach SCHAUDINN die jungen noch hämoglobinfreien Erythroblasten — im Ruhestadium in ihr Plasma auf. SCHAUDINN fand aber weiter bei diesen Parasiten, dass auch sie durch Culex pipiens übertragen werden und in ihm eine interessante Entwicklung durchmachen. In ihm erfolgt nämlich die Befruchtung. Der Ookinet rundet sich danach ab und produziert auf asexuale Weise im Darme der Mücke eine enorme Zahl trypanosomenähnlicher Sprösslinge, die sich in echte Spirochäten verwandeln; diese vermehren sich genau wie Trypanosomen durch Längsteilung. Durch den Stich wieder ins Blut der Eule gelangt, machen die Spirochäten zuerst im Blute eine ungeschlechtliche Vermehrungsperiode durch, um dann die — oben beschriebenen — großen Gameten zu bilden.

Bei diese mParasiten hat also SCHAUDINN die Zugehörigkeit von Spirochäten zu den Flagellaten und ihre nahe Verwandtschaft mit Trypanosomen bewiesen.

Bei zwei Krankheiten des Menschen, der Orientbeule (Delibeule) und der indischen Splenomegalie (Kala-Azar) sind neuerdings von WRIGHT, bzw. von LEISHMAN und DONOVAN, MARCHAND & LEDING-

HAM Gebilde beschrieben worden, die auch nahe Beziehungen zu den Trypanosomen zu haben scheinen. Bei der Delibeule fand WRIGHT im erkrankten Gewebe große einkernige Zellen, in deren Plasma verteilt eine große Anzahl kleiner runder Körperchen sitzen, die bei Romanowskyfärbung in blauem Protoplasma einen großen und einen kleinen Chromatinkern zeigen. Aehnliche Gebilde beschrieben LEISHMAN und DONOVAN, MARCHAND & LEDINGHAM und CHRISTOPHERS bei Kala-Azar und zwar in Leber, Milz und Knochenmark. Der Verlauf letzterer Seuche ließ Beziehungen zu den Trypanosomenkrankheiten vermuten; außerdem ähnelten die gefundenen Gebilde (= Donovan bodies gewissen in der Milz gesehenen Degenerationsformen (?) von Trypanosomen. Thatsächlich ist es ROGERS und CHRISTOPHERS gelungen, in überlebendem mit 5proz. Natriumcitricumlösung versetztem Blute aus diesen Körperchen Trypanosomen ähnliche Flagellaten zu züchten.

Die Ernährung und Giftwirkung der Trypanosomen ist noch nicht aufgeklärt. Die Nahrungsaufnahme geschieht zweifellos durch Osmose, ein Befallen von Zellelementen des Blutes selbst kommt wohl nicht vor. Wenn auch in überlebenden Präparaten vereinzelt Beobachtungen von Verletzung oder Durchbohrung der roten Blutkörperchen gemacht sind, so sind diese wohl als zufällige Bewegungen der absterbenden Parasiten zu verstehen. Endoglobuläre, lebensfähige Stadien sind bei den eigentlichen Trypanosomen nicht bekannt, dagegen finden sich häufig Bilder von Phagocytose. NISSLE will jüngst Stadien in roten Blutkörperchen beobachtet haben, seine Abbildungen und Erklärungen sind nicht beweisend, zahlreiche andere geübte Forscher sahen niemals dergleichen.

Die Veränderungen des Blutes während der Infektion beruhen im wesentlichen auf einer Zerstörung roter Blutkörperchen. Der zahlreiche Parasitenbefund im Knochenmarke spricht dafür, dass hier schon eine Schädigung dieser Elemente stattfindet. Vielleicht ist die Ursache eine Sauerstoffentziehung, denn die Kulturversuche mit Trypanosomen weisen darauf hin, dass sie Hämoglobin benötigen. Die weißen Elemente erfahren, dagegen meist eine Zunahme und zwar sind es hauptsächlich die großen einkernigen Formen. Der häufige Befund von Trypanosomenresten im Plasma der Leukocyten zeigt, dass diese bei der Bekämpfung der Parasiten sehr thätig sind, daher erklärt sich wohl auch die Hypertrophie der Milz und der Befund zahlreicher Zerfallsformen in ihr. Die gelösten Eiweißkörper des Blutplasmas erleiden quantitativ die gleichen Veränderungen wie bei bakteriellen Infektionen: Abnahme des Albumins, Zunahme des Globulins (M. MAYER). Stoffwechselversuche beim Naganahunde ergaben auch keine bestimmten Resultate (STÄHELIN).

Gifte konnten bisher weder in corpore noch außerhalb des Körpers nachgewiesen werden.

Wir wissen daher noch nichts über die Art der pathogenen Wirkung der Trypanosomen.

Einteilung der Trypanosomen nach Rob. Koch.

KOCH hat vorgeschlagen, die wichtigsten Trypanosomen in zwei Gruppen zu zerlegen und zwar auf Grund ihres morphologischen Verhaltens, der Virulenz und den Beziehungen zum Wirtstier.

Die erste Gruppe wird repräsentiert durch das Trypanosoma

Uebersicht über die wichtigsten Trypanosomen.

Einteilung nach R. Koch	Zoolog. Name	zuerst beschrieben durch	Name der verursachten Krankheit	der natürlichen Infektion ausgesetzt	geographische Verbreitung	Ueberträger
Gruppe I. constant in Bezug auf Morphologie, Virulenz u. Wirtstier.	Tr. Lewisi (Kent, 1880)	Chaussat 1850 Lewis 1878	(macht gewöhnlich keine ausgesprochenen Krankheitserscheinungen).	Ratten: Mus rattus, decumanus, rufescens.	scheinbar überall, wo die betr. Ratten vorkommen.	Rattenflöhe (nach Rabinowitsch & Kempner), Haematopinus spinulosus (Burmeister) nach Prowazek.
	Tr. Theileri (Laveran, Bruce, 1902)	Theiler 1902	Galziekte (Gall sickness).	Rinder	Südafrika: Transvaal, Oranje, Kap.	Hippobosca rufipes (?)
Gruppe II. Inkonstant in Bezug auf Morphologie, Virulenz u. Wirtstier.	Tr. Evansi (Steel, 1885)	Evans 1880	Surra (Tebersa).	Equiden, Bovinen, Kameele, Hunde (andere Säuget. selt.).	Indien, Indochina, Philippinen, Mauritius, Nordafrika; (übriges Afrika?)	Tabanus tropicus u. lineola? Stomoxys calcitrans u. nigra?
	Tr. Brucei (Plimmer & Bradford, 1899)	Bruce 1894	Nagana; Fly disease Tsetsekrankheit.	großer Teil der Säugetiere, bes. unsere Haustiere.	Großer Teil Afrikas.	Glossina morsit. u. palpal. » pallidipes? Parasitenträger: das große Wild.
	Tr. equiperdum Doflein, 1901)	Rouget 1894 Schneider & Buffard 1899	Dourine, Mal du coit, Beschälseuche, Zuchtlähme.	Equiden.	Europa (Spanien, Ungarn, Süd-Russland) Südl. Mittelmeerküste: Nord-Afrika, Kleinasien, Persien. N.-Amerika. Chile?	Uebertragen durch Coitus.
	Tr. equinum (Voges, 1901)	Elmassian 1901	Mal de Caderas s. Flagellose parésiante des Equidés sud-americains. Baacy-poy.	Equiden.	S.-Amerika (Argentinien, Bolivien, Brasilien, Uruguay, Paraguay).	Mosca brava: Stomoxys calcits u. nebulosa (?) Parasitenträger: Hydrochoerus capibara (?)
	Tr. gambiense (Dutton, 1902)	Dutton 1901	Menschliches Trypanosomenfieber. Schlafkrankheit (sleeping sickness).	Mensch.	Aequatorial-Afrika.	Glossina palpalis.
	Tr. Castellani (Kruse, 1903) s. ugandense (Castellani, 1903)	Castellani 1903				
	Tr. dimorphon (Dutton & Todd, 1904)	Dutton & Todd 1904	Trypanosomenkrankheit der Pferde in Gambia.	Pferde.	Senegambien.	Glossina palpalis? Stomoxys?

Lewisi und das Trypanosoma Theileri, zwei Arten, die von allen anderen sich durch morphologische Merkmale sicher unterscheiden lassen und zweitens dadurch, dass sie nur bei bestimmten Tierarten beobachtet werden, in ihrer Virulenz für diese kaum schwanken und künstlich nicht auf andere Arten übertragbar sind. Aus diesem Verhalten zieht Koch den Schluss, dass dieselben schon seit sehr langer Zeit ausschließlich auf das ihnen zugehörige Wirtstier angewiesen gewesen sind, sich ihm infolgedessen aufs engste angepasst, konstante Eigenschaften angenommen haben und zu festen Arten geworden sind (ähnlich wie die Malariaparasiten und Piroplasmen).

Die zweite Gruppe, zu der Nagana, Surra, Mal de Caderas und die menschliche Trypanosomiasis gehören, verhält sich ganz entgegengesetzt. Die hierher gehörenden Trypanosomen sind in Bezug auf Morphologie, Virulenz und Wirtstier schwankend und unbeständig. Daraus folgert Koch, dass sie verhältnismäßig kurze Zeit in ihren Wirten leben, dass sie sich denselben noch nicht völlig angepasst und sich noch nicht zu festen Arten entwickelt haben (analog der de Vriesschen Mutationstheorie). Dieser Ansicht gemäß glaubt Koch, dass wir zur Zeit noch nicht berechtigt seien, ähnliche Arten, wie z. B. die Erreger der Surra und der Nagana voneinander zu trennen. (Näheres bei diesen.)

Litteratur.

Bradford (s. Plimmer).

Brumpt, Contribution à l'étude de l'évolution des hémogrégarines et des trypanosomes. Soc. de biol., 1904, t. 2, p. 165.

Christophers, On a parasite found in persons suffering from enlargement of the spleen in India. Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Departments of the Government of India. Nr. 8, 11 and 15.

Doflein, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Fischer, Jena 1901.

Giemsa, Eine Vereinfachung und Vervollkommnung meiner Methylen-Azur-Methylenblau-Eosin-Färbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nochtschen Chromatinfärbung. Centr. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 37, S. 308.

Gruby, Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences. 1843, vol. 17, p. 1134.

Guiart, Morphological considerations of the anterior extremity of the trypanosome. Journ. of trop. med., 1904, 1. Jan., p. 6.

Kempner (s. Rabinowitsch).

Kent, A manuel of infusoria. 1880—81.

Koch, R., Ueber Trypanosomenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1705.

Laveran, Sur une méthode de coloration des noyaux applicable en particulier à l'étude des hématozoaires endoglobulaires. Soc. de biol., 1900, séance du 9 juin, p. 549.

Laveran & Mesnil, Trypanosomes et trypanosomiases. Paris 1904.

Ledingham (s. Marchand).

Léger, Sur les affinités de l'herpetomonas subulata et la phylogénie de trypanosomes. Soc. de biol., 1904, t. 2, p. 615.

Mayer, Martin, Exp. Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther., 1905.

Marchand & Ledingham, Ueber Infektion mit Leishmanschen Körperchen (Kala-Azar?) und ihr Verhältnis zur Trypanosomenkrankheit. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47, S. 1.

Moore, Some observations painting to an intracorpuscular stage of development in the trypanosome. Lancet 1904, vol. 1, p. 950.

Nissle, Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 53.

Plimmer & Bradford, Vorläufige Notiz über die Morphologie und Verbreitung des in der Tsetsekrankheit (»Fly Disease« oder »Nagana«) gefundenen Parasiten. Vorgelesen vor der Royal Soc. London am 15. Juni 1899. Centralbl. f. Bakt., I, Abt., Orig., 1899, Bd. 26, S. 440.

PROWAZEK, Beitrag zur Kenntnis der Regeneration und Biologie der Protozoen. Arch. f. Protistenkunde, 1904, Bd. 3, S. 44. — Ders., Studien über Säugetiertrypanosomen. Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, Bd. 32, S. 351.
RABINOWITSCH & KEMPNER, Beitrag zur Kenntnis der Blutparasiten, speziell der Rattentrypanosomen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1899, Bd. 30, S. 251.
ROGERS, Prel. note of the development of trypanosomes of the CUNINGHAM-LEISHMAN-Donavan bodies. Lancet, 1904, vol. 2, 23. Juli, p. 215. — Ders., The culture of the Donavan bodies. Ind. med. Gazette, Oct. 1904, p. 386.
SCHAUDINN, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, 1904, Bd. 20, S. 387.
SENN, Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den flagellaten Blutparasiten. Arch. f. Protistenkunde, 1902, Bd. 1, S. 344. — Ders. (s. WASIELEWSKY).
STÄHELIN, Ueber Stoffwechsel u. Energieverbrauch bei Surra. Arch. f. Hyg., 1904, Bd. 50.
WASIELEWSKY & SENN, Beiträge zur Kenntnis der Flagellaten des Rattenblutes. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 33, S. 444.
ZIEMANN, Eine Methode zur Doppelfärbung bei Flagellaten, Pilzen, Spirillen und Bakterien, sowie bei einigen Amöben. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 24, S. 946.

Das Rattentrypanosoma — Trypanosoma Lewisi.

Obwohl im Rahmen dieses Handbuches nur diejenigen Trypanosomen besprochen werden sollen, die bei den von ihnen befallenen Tieren ausgesprochene Krankheitserscheinungen hervorrufen, so ist es doch nicht zu umgehen, dass wir zunächst das Trypanosoma Lewisi näher schildern. Seine Morphologie und Biologie ist am genauesten studiert und ein Verständnis mancher Erscheinungen bei den pathogenen Trypanosomen sensu strict. ohne Kenntnis der Befunde bei Trypanosoma Lewisi nicht möglich.

Die erste eingehende Beschreibung dieser Parasiten erfolgte 1878 durch LEWIS, der sie in Indien im Blute von Mus decumanus und rufescens entdeckte und, bald ihre Protozoennatur erkennend, sie zu den Flagellaten stellte. Zweifellos hatte sie vorher schon CHAUSSAT (1850) in Mus rattus gesehen, aber für ein Stadium von Nematoden gehalten. KENT gab ihnen in seinem Handbuche der Infusorien den Namen »Herpetomonas Lewisi«, unter welchem Namen sie noch eine Zeit lang geführt wurden, so besonders von SENN, bis der Name Trypanosoma, der zuerst von GRUBY für einen Flagellaten des Froschblutes angewandt ist, sich für diesen Parasiten und die ihm nahe verwandten Arten (Surra, Nagana u. s. w.) einbürgerte.

Der Befund LEWIS' wurde bald von anderen Seiten bestätigt, so vor allem von CROOKSHANK, der als erster genauere morphologische Details erkannte und beschrieb, dann von CARTER in Indien. Die 1880 durch EVANS in Indien erfolgte Entdeckung des Surraparasiten verleitete dann eine Reihe von Forschern (so besonders LINGARD) eine Identität der beiden Arten anzunehmen, bis vor allem durch die Beobachtungen KOCHS und die Arbeiten von RABINOWITSCH & KEMPNER, LAVERAN & MESNIL, WASIELIEWSKY & SENN die Selbständigkeit der Rattentrypanosomen mit Sicherheit festgestellt werden konnte. KOCH giebt in seinen Reiseberichten von 1898 schon genaue Angaben über das heute noch als am charakteristischsten geltende Unterscheidungsmerkmal des Trypanosoma Lewisi gegenüber anderen Arten, dass nämlich das Hinterende in einen langen schnabelartigen Fortsatz ausläuft, während der Surraparasit dort fast stumpf endigt. Die Uebertragung von Rattenparasiten auf andere Tiere gelang ihm nicht, dagegen konnte er Doppelinfektion mit Surra-

parasiten und Trypanosoma Lewisi erzeugen und dann beide differente Formen im Blute beobachten. Durch Impfung eines Hundes mit solchem Blute konnte er dann wieder eine Arttrennung erhalten, indem das Tier nur an Surra erkrankte.

Alle späteren Beobachter (Rabinowitsch & Kempner, Laveran & Mesnil) stimmen seitdem überein, dass mit Ausnahme des Meerschweinchens, bei dem eine rudimentäre Infektion zu stande kommt, andere Tiere gegen die Rattentrypanosomen sich refraktär verhalten; wohl können nach künstlicher Impfung noch einige Tage einzelne Parasiten im Blute oder den serösen Höhlen gefunden werden, aber eine Vermehrung findet nicht statt. Selbst der Hamster, der ähnlich sich verhaltende Trypanosomen beherbergt, ist refraktär.

Das Trypanosoma Lewisi ist demnach ein Parasit, der — nach den bisherigen Ergebnissen — in keinem anderen Warmblüter als dem Genus Mus dauernd leben kann.

Verbreitung: Die wilden Ratten, Mus rattus (die Hausratte), decumanus (die Wanderratte) und rufescens sind die natürlichen Wirte des Trypanosoma Lewisi.

Die Verbreitung der Parasiten ist bereits in allen Weltteilen konstatiert, was wohl mit dem Wandertrieb einzelner Rattenarten und dem massenhaften Verschleppen der Tiere auf Schiffen zusammenhängt. Ueberall da, wo sorgfältige Untersuchungen stattfanden, konnte eine mehr oder weniger ausgedehnte Infektion der wilden Ratten konstatiert werden.

Morphologie.

Die Größe der Parasiten im Rattenblute schwankt beträchtlich, sie beträgt nach Rabinowitsch & Kempner 14—18 μ (ohne Geißel), nach Wasiliewski & Senn 8—20 μ, Laveran & Mesnil 24—25 μ. Prowazek setzt die Grenze mit Recht noch weiter auf 7—20 μ.

Die Parasiten zeichnen sich durch eine äußerst starke Beweglichkeit aus und zwar bewegen sie sich in der Regel mit dem geißeltragenden Ende nach vorn (Bütschli, Wasiliewsky & Senn). Die Thatsache aber, dass auch umgekehrte Bewegungen mit der Geißel nach hinten stattfinden, haben Rabinowitsch & Kempner betont und Prowazek bestätigt. Die Art der Bewegung hat jüngst Prowazek genau definiert: Neben Bewegungen des Körpers durch Kontraktionen von Fibrillen, die oft eine leichte Spiraldrehung desselben bedingen, beobachtet man noch eine Vorwärtsbewegung des Parasiten durch die Schwingungen der mit der undulierenden Membran zusammenhängenden Geißel. »Letztere Bewegung beginnt mit einem leichten Wellenberge in der Nähe der Geißelwurzel und erreicht ungefähr im zweiten Drittel des Körpers die höchste Bewegungsenergie, um hernach gegen das freie Ende nach Art der Bewegung eines Wimpelendes leise zu verklingen.«

Was den Bau und die spezielle Form des Trypanosoma Lewisi betrifft, so ist dies meist sehr schmal und schlank. Einige morphologische Besonderheiten unterscheiden es von anderen Trypanosomenarten. Das Protoplasma färbt sich mehr oder weniger hellblau und enthält öfters feine Granula; gröbere Granula, wie bei anderen Trypanosomen, werden nicht beobachtet. Charakteristisch für Trypanosoma Lewisi ist, dass der ovale Kern (über Bau s. Kapitel Morphologie) am Ende des vorderen Körperdrittels liegt, während er bei anderen

Trypanosomen ungefähr die Mitte der Körpers einnimmt. Das Hinterende des Trypanosoma Lewisi ist meist sehr stark schnabelartig zugespitzt, doch ist dieses Merkmal gegenüber anderen Arten nicht stets streng charakteristisch.

Die undulierende Membran ist, entsprechend dem zierlichen schmalen Bau des ganzen Parasiten, nie sehr breit, wodurch auch mehr die Bewegung des oft sehr langen freien Geißelendes bei diesen Trypanosomen zur Geltung kommt, gegenüber der mehr bohrenden Bewegung anderer Arten. Bei guter Färbung läßt sich eine Periplasthülle um den ganzen Parasiten zur Darstellung bringen, wie es schon Wasiliewsky & Senn und neuerdings besonders Prowazek gelang.

Die Teilung: Das Trypanosoma Lewisi vermehrt sich im Blute der Ratte teils nach dem Schema einer einfachen Längsteilung in zwei Individuen, teils aber durch multiple Teilung. Bei letzterer ist der Beginn ungefähr der gleiche wie bei der Längsteilung, es teilen sich zunächst die Blepharoplasten und von hier aus die Geißeln, dann erst der Kern; unter allmählicher Aufblähung und Abrundung entsteht bei der multiplen Teilung eine Rosette, bei der die Blepharoplasten und Geißeln peripher gelagert sind. Auf diese Weise kann eine Teilung bis zu 16 jungen Individuen stattfinden, die dann auseinanderfallen und zunächst noch als junge Formen sich dadurch kennzeichnen, dass Geißel und Blepharoplast an demselben Ende sind (s. Tafel I).

Natürliche Infektion.

Graue und schwarze Ratten, die sich spontan infiziert zeigen, beherbergen die Parasiten monatelang (Rabinowitsch & Kempner beobachteten bis 6 Monate) ohne irgend ein Krankheitszeichen zu zeigen.

Die Frage, auf welche Weise die natürliche Infektion zu stande kommt, haben zuerst Rabinowitsch & Kempner geprüft. Sie sperrten zunächst je eine infizierte weiße Ratte mit einer nicht infizierten zusammen und beobachteten dann in einem Falle nach 11 und einem zweiten nach 15 Tagen Trypanosomen im Blute der normalen Ratte. Da Bisswunden nicht vorhanden waren, schlossen sie auf eine Infektion durch Parasiten der Ratten, nämlich Flöhe oder Läuse. Mikroskopische Untersuchung der Flöhe war negativ, dagegen gelang es ihnen durch Zerzupfen von Flöhen in physiologischer Kochsalzlösung und intraperitoneale Injektion dieses Materials in fünf Fällen (von 9) 8 Tage nach der Injektion Trypanosomen zu konstatieren. Bei gleichen Versuchen mit Rattenläusen hatten sie negative Resultate. In einem Falle gelang es ihnen auch nach Besetzen einer Ratte mit Flöhen, die von infizierten Ratten abgesammelt waren, eine Infektion zu konstatieren, und zwar nach 18 Tagen.

Aus diesen Versuchen schlossen Rabinowitsch & Kempner, dass die Flöhe die gewöhnlichen Vermittler der Trypanosomeninfektion der Ratten seien.

Laveran & Mesnil, Sivori & Lecler konnten diese Versuche bestätigen; letztere sahen auch im Magen von Flöhen inmitten von hämolytischem Blute normal aussehende Trypanosomen.

Eine intrastomachale Infektion der Ratten scheint nur bei Verletzung der Mundschleimhäute möglich zu sein.

Laveran & Mesnil hatten im Magen der Rattenläuse normale

Trypanosomen gesehen, ein Befund, der jetzt durch PROWAZEK bestätigt werden konnte.

PROWAZEK fand in großer Menge auf den Wanderratten eine Laus Haematopinus spinulosus (Burmeister) parasitierend, in der er Trypanosomen in verschiedenen Stadien beobachten konnte und so zur Annahme gelangte, dass er hier einen Zwischenwirt für das Trypanosoma Lewisi gefunden, obwohl ihm »die künstliche Infektion — d. h. die allein beweisende Uebertragung der Parasiten durch Läuse — bis jetzt nicht gelang«. Er verfuhr bei letzteren Versuchen ähnlich wie RABINOWITSCH & KEMPNER, dabei untersuchte er einen Teil der abgefangenen Läuse auf Trypanosomen.

In der Laus konnte PROWAZEK die Trypanosomen zuerst im Magendarm und zwar nicht an bestimmten Stellen, sondern überall frei im Blute herumschwimmend sehen, hier konnte er auch die eigentliche Reifung, dann die sehr selten zu beobachtende Befruchtung und Parthenogenese studieren. Beim zweiten Saugen werden die Parasiten mehr gegen das Ende des Mitteldarmes gedrängt und kommen später im Enddarme, meist in der Region der MALPIGHIschen Gefäße zur Ruhe; dort konnte er die größten Ansammlungen von Ruhestadien an und zwischen den Zellen beobachten. PROWAZEK nimmt auf Grund einer Beobachtung an, dass die Parasiten durch das Epithel des Enddarmes in die Leibeshöhle gelangen können. Von dort gelangen sie in den Blutstrom und werden wiederum nach vorn geführt; zweimal sah PROWAZEK im kreisenden Blute Parasiten. Analog den Beobachtungen SCHAUDINNS bei den Vogeltrypanosomen nimmt PROWAZEK an, dass die Parasiten vor dem Pumporgan in den Larynx gelangen, um dann beim nächsten Saugakte bei der ersten Kontraktion in das Blut der Wirtstiere hineingepresst zu werden. Nur einmal fand PROWAZEK Parasiten in einem Ei (trotz vielfacher Untersuchung), so dass eine Vererbung bei der Laus nicht regelmäßig zu sein scheint.

Neben einer Reihe zweifelloser Involutionsformen konnte demnach PROWAZEK in der Laus komplizierte Entwicklungsvorgänge beobachten, von denen vor allem der Beweis einer **Vermehrung** im Magendarme für die Bedeutung des Haematopinus als echten Zwischenwirt, nicht als mechanischen Ueberträger, spricht.

Die Technik der Untersuchung war neben Paraffinschnitten hauptsächlich die Untersuchung frischer Zupfpräparate des Darmtraktus in Kochsalzlösung.

Es wurde zunächst eine Reduktion und Entwicklung von Geschlechtsformen beobachtet, dabei waren aber die Geschlechtsunterschiede nicht sehr auffällig; am bemerkenswertesten war ein rasches Schmälerwerden der Männchen, deren Protoplasma sich nach GIEMSA auffallend himmelblau färbte. Der Kern der Männchen wird dabei rasch dicht und nimmt gierig Farbstoff auf, anfangs ist er derb gewunden und ziemlich kurz, später löst er sich in eine leicht gedrehte längere Spirale auf. Es wurden dann Befruchtungsstadien und Ookinetenbildung beobachtet, und von ihnen aus die ganze Aufdifferenzierung der Ookineten zu einem Trypanosoma. Hierbei konnte PROWAZEK die seinerzeit von SENN angezweifelte Ansicht RABINOWITSCHS & KEMPNERS bestätigen, dass der Blepharoplast im genetischen Zusammenhange mit dem Somakerne steht.

Im ferneren Verlaufe konnten dann neben zahlreichen normalen Teilungsstadien auch festsitzende Formen beobachtet werden, die sich

zwischen den Epithelzellen festhefteten. [Uebrigens hat E. PFEIFFER jüngst im Darme der Schaflaus (Melophagus ovinus) ähnlich gelagerte Flagellaten, wahrscheinlich der Gattung Herpetomonas zugehörig, beschrieben.]

Die Bedeutung der PROWAZEKschen Befunde liegt vor allem darin, dass ein geschlechtlicher Entwicklungsgang der Trypanosomen im Insekt, analog dem der Malariaparasiten, hier zum ersten Male beobachtet ist. Nur durch einen solchen aber lässt sich die Uebertragung bestimmter Trypanosomenarten durch ganz bestimmte Insekten erklären.

Künstliche Infektion.

Durch subkutane und intraperitoneale Injektion trypanosomenhaltigen Blutes gelingt es, weiße und graue Ratten zu infizieren. Während die subkutane Infektion bei geringer Blutmenge Mißerfolge ergeben kann, ist die intraperitoneale Impfung fast stets von Erfolg begleitet. 3—7 Tage nach intraperitonealer Impfung konnten RABINOWITSCH & KEMPNER die Parasiten zuerst im Blute nachweisen. In den ersten 3—4 Tagen, und besonders am dritten, pflegt eine rege Vermehrung durch Teilung in der Peritonealflüssigkeit stattzufinden; auch in den ersten Tagen des Auftretens im Blute finden sich dort multiple Teilungsformen, daneben kleine, junge Formen sehr zahlreich.

Sind die Parasiten einmal im Blute, so sind sie während der ganzen Dauer der Infektion stets darin sehr zahlreich zu finden; während aber auch später manchmal noch Zweiteilungen im Blute gesehen werden, sind multiple Teilungsformen nach den ersten 8 Tagen äußerst selten.

Die Dauer der künstlichen Infektion schwankt bei weißen und grauen Ratten von ca. 3 Wochen bis 4, 6 Monate. Es kommen auch kürzer dauernde Infektionen, besonders bei älteren Tieren, vor.

Was Krankheitserscheinungen betrifft, so widersprechen sich darin die Beobachtungen der einzelnen Autoren, die Ursache liegt in der verschiedenen Virulenz der Stämme. Während die Mehrzahl der Tiere (weiße und graue Ratten) die Infektion ohne Krankheitserscheinungen erträgt, nehmen einzelne an Gewicht ab, und es können sogar tödliche Infektionen beobachtet werden; die Autopsie ergibt dann außer einem mäßigen Milztumor nichts besonderes.

Immunität bei Trypanosoma Lewisi.

Bei der geringen und nur ausnahmsweise deutlich pathogenen Wirkung ist es um so mehr bemerkenswert, dass im Verlaufe der Infektion eine echte aktive Immunität eintritt, ja sogar das Serum immunisierende Eigenschaften enthält.

Diese — bisher nur bei Trypanosoma Lewisi beobachteten Immunisierungsvorgänge — sind zuerst von RABINOWITSCH & KEMPNER genauer studiert und seitdem von allen Nachprüfenden bestätigt worden.

1. Aktive Immunität.

Ratten, die eine erste Infektion überstanden haben, widerstehen weiteren intraperitonealen Injektionen von parasitenhaltigem Blute. Diese Immunität scheint ca. 3 Monate — nach

Rabinowitsch & Kempner — bestehen zu bleiben. In ganz vereinzelten Fällen sind von Laveran & Mesnil und Francis Ausnahmen von dieser Regel beobachtet worden.

Der Mechanismus der Immunität ist nach Laveran & Mesnil derart, daß schon in der Bauchhöhle eine Phagocytose der lebenden Trypanosomen durch Leukocyten stattfindet.

2. Passive Immunität.

Nach den Versuchen Rabinowitsch & Kempners gewinnt das Serum von Ratten, die durch mehrmalige Injektion von Trypanosoma Lewisi enthaltendem Blut vorbehandelt sind, spezifische Eigenschaften folgender Art:

1. Immunserum vermischt mit trypanosomenhaltigem Blute verhindert die Infektion grauer und weißer Ratten.

2. Auch bei 24stündiger Vorbehandlung und 24stündiger Nachbehandlung schützte das Immunserum.

Nach den Versuchen Laveran & Mesnils ist der Titer des Serums von der Intensität der Vorbehandlung des immunisierten Tieres abhängig.

Heilversuche nach Erscheinen der Trypanosomen im Blute mit spezifischem Serum versagten.

Kontrollversuche mit Ratten, die mit Hamstertrypanosomen vorbehandelt waren, durch Rabinowitsch & Kempner, und mit Serum normaler Ratten, Schafe, Kaninchen, Pferde, Esel und Hühner durch Laveran & Mesnil, ergaben, daß es sich um eine echte spezifische Immunität handelt.

Nach Laveran & Mesnil widersteht das Serum der Erhitzung auf 58—64° bis 3/4 Stunden; es verliert dabei nur einen Teil seiner Wirksamkeit.

Auch bei der passiven Immunität spielt nach Laveran & Mesnil die Phagocytose eine Hauptrolle; Leukocyten mit Resten von Trypanosomen im Protoplasma sind im Peritonealexsudat dann zahlreich zu finden.

Verhalten außerhalb des Tierkörpers.

(Konservierung und Kultivierung.)

Das Trypanosoma Lewisi unterscheidet sich auch dadurch von anderen, besonders den eigentlich pathogenen Arten, dass es außerhalb des Tierkörpers noch lange lebend und infektiös sich erhält.

Im defibrinierten bzw. durch Natrium citricum ungerinnbar gemachten Blute verhält es sich nach den Untersuchungen der einzelnen Beobachter folgendermaßen:

1. Bei Zimmertemperatur bleibt das Blut noch bis zu einer Woche infektiös (Rabinowitsch & Kempner). Dies hängt jedoch sehr von der Temperatur ab; so konnten Laveran & Mesnil im Sommer nur bis 4 Tage, im Winter, wenn sie dabei den hängenden Tropfen mit Ratten-, Tauben- oder Hühnerblut mischten, bis 18 Tage lebende Trypanosomen beobachten.

2. Im Eisschrank (4—6°) sah Francis noch nach 81 Tagen, Laveran & Mesnil nach 52 Tagen lebende Individuen; dabei konnten letztere neben dem Auftreten von Granulis in den Trypanosomen noch das Phänomen der Agglomeration (s. unten) beobachten, das mit

der Dauer des Aufbewahrens fortschritt. Nach 53 Tagen war nach LAVERAN & MESNIL solches Blut noch infektiös.

3. Von Temperaturen unter Null Grad vertragen sie nach JÜRGENS —5—8° bis 7 Tage, die erst unbeweglichen Individuen werden bei eintretender Erwärmung wieder beweglich. Nach zweistündigem Aufenthalt bei —17° starben sie in den Versuchen von JÜRGENS ab, während LAVERAN & MESNIL bei gleichem Versuche infektiöse Trypanosomen fanden. Den Aufenthalt in flüssiger Luft (—191°) vertrugen sie im Versuche LAVERAN & MESNILS bis zu 1 Stunde.

4. Von hohen Temperaturen werden 37° nach RABINOWITSCH & KEMPNER bis zu 1 Woche, nach JÜRGENS 2—4 Tage vertragen. 50° hielten sie nach JÜRGENS 2 Stunden aus, bei 58° starben sie ab. LAVERAN & MESNIL sahen nach 5 Minuten bei 50° keine Bewegungen mehr.

Die Widersprüche in den einzelnen Resultaten erklären sich aus dem verschiedenen Verhalten einzelner Stämme, vielleicht auch dem Alter der betreffenden Individuen; es geht aber daraus zweifellos hervor, daß das Trypanosoma Lewisi gegen höhere und niedere Temperaturen sehr widerstandsfähig ist, ohne daß dabei etwa die Bildung von Dauerformen beobachtet wurde.

Kultivierung.

MC NEAL & NOVY gebührt das Verdienst, die Frage der Kultivierung von Trypanosomen außerhalb des Tierkörpers gelöst zu haben, nachdem schon früher verschiedene Forscher ohne einwandfreie Resultate sich mit dieser Frage befasst haben.

Der Nährboden MC NEALS & NOVYS besteht aus einer Mischung von Agar und Tierblut, und zwar erwies sich als fast ausschließlich brauchbar das Kaninchenblut. Die Ursache scheint darin zu liegen, daß das Hämoglobin dieses Blutes nicht so leicht zersetzt wird, wie das anderer Tierarten. Das Wachstum findet in dem Kondenswasser dieses Nährmediums statt. Ursprünglich setzten MC NEAL & NOVY 1 Teil defibriniertes Blut zu 5 Teilen Agar zu, später fanden sie 2 Teile Blut zu 1 Teil Agar als die beste Mischung; aber auch bei einfachem Zusetzen von defibriniertem Kaninchenblut zum Kondenswasser erzielten sie positive Resultate.

Nach unseren Erfahrungen genügen gleiche Teile Agar und Blut, um fast immer positive Resultate zu bekommen. Wir setzen das defibrinierte Kaninchenblut den bei 50° gehaltenen verflüssigten Agarröhrchen direkt zu und legen sie schräg hin (ev. nachdem durch das Schütteln entstandene größere Blasen mit glühender Platinnadel gelöst worden sind, da sie die Bildung von Kondenswasser hindern). Die erstarrten Röhrchen versehen wir mit Gummikappen und bringen sie 24 Stunden in 37°, wobei sich reichlich Kondenswasser bildet und nicht sterile Röhrchen sich kennzeichnen.

Das Blut zur Impfung entnehmen wir der chloroformierten Ratte nach Abpräparieren der Haut mit LÜHRscher Spritze direkt aus dem Herzen und vermengen es mit wenig Kochsalzlösung. Statt mit drei Oesen zu impfen, impfen wir jetzt die erste Generation stets mit drei Tropfen aus steriler Pipette, wobei nur ganz selten ein Mißerfolg eintritt, weitere Impfungen von Kultur zu Kultur machen wir mit ein bis drei Oesen.

Verhalten in der Kultur (siehe Tafel I und III).

In dem Kondenswasser der Kulturen zeigen sich nach einigen Tagen (frühestens 3 Tagen bei Zimmertemperatur), während welcher eine Anzahl Individuen absterben, Rosetten von Flagellaten, bei denen die Geißeln im Centrum sind, auf der gleichen Seite wie der Blepharoplast. Diese Rosetten (eigentlich Kugeln), anfangs nur aus wenigen Exemplaren bestehend, nehmen rapid zu und können nach einiger Zeit aus vielen Tausend Individuen zusammengesetzt sein, die alle lebhaft geißeln, d. h. es ist hier der Körper selbst, der die Bewegungen macht. Außer diesen Rosetten sieht man häufig Kugelformen, die man meist in Zweiteilung begriffen einzeln vorfindet; daneben finden sich Einzelindividuen der verschiedensten Größen und zwar von kaum sichtbaren 1—2 μ langen Individuen, bei denen Geißel und Blepharoplast auf der gleichen Seite sind, bis zu ganz großen Individuen. Charakteristisch ist die Bewegung der Kulturtrypanosomen: Da bei den meisten die undulierende Membran gar nicht, bei anderen nur ganz primitiv ausgestaltet ist, kennzeichnet sich die Bewegung als eine reine Geißelbewegung, bei der der Körper, ziemlich starr gehalten, flimmernde Vorwärtsbewegungen macht.

Bei Färbung nach GIEMSA — die recht schwierig wegen des anhaftenden Serums — zeigen viele Individuen Granula und Vakuolen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Vakuolen Kunstprodukte sind, da sie in gelungenen Präparaten fast ganz fehlen können.

PROWAZEK giebt an, daß sich seine Kultur-»Agglomerationen« nicht von den anderen in konserviertem Blute unterschieden hätten, und die Geißeln nach außen lagen; wir sahen in Kulturen stets nur oben geschilderte Anordung (s. Abbildung).

Bei Zimmertemperatur dauert die Lebensfähigkeit der Kulturen (wenn sie nicht zu reichlich geimpft waren) oft monatelang, so sahen Mc NEAL & NOVY eine Kultur noch nach 306 Tagen lebend. Durch Ueberimpfung gelingt es, eine große Reihe Passagen zu erhalten, so haben Mc NEAL & NOVY jetzt über 20 Passagen, auch LAVERAN & MESNIL desgleichen.

Bei 37° geht die Entwicklung der Kulturen bedeutend rascher vor sich, nach spätestens 3 Wochen aber sterben sie ab; die Ursache erkannten Mc NEAL & NOVY wohl richtig in der raschen Zersetzung des Hämoglobins.

Die Kulturen sind infektiös und zwar konnten McNEAL & NOVY mit einer 20. Passage noch Infektion erreichen. Mit einer Kultur von 38 Tagen erhielten wir noch eine Infektion nach sechstägiger Inkubation, ähnliches erhielt LAVERAN & MESNIL mit einer 35tägigen Kultur.

Daß außer den oben geschilderten kleinsten Formen aber noch unsichtbare Individuen in den Kulturen vorhanden sind, konnten McNEAL & NOVY dadurch nachweisen, daß sie nach Filtration des Kondenswassers durch Berkefeldfilter noch Ratten mit dem Filtrat infizieren konnten.

Agglomeration.

Während RABINOWITSCH & KEMPNER zum Schlusse kamen, dass das Trypanosomen-Immunserum keinerlei agglutinierende oder entwicklungshemmende Eigenschaften zeige, konnten LAVERAN & MESNIL bei Rattentrypanosomen ein Phänomen genau studieren, das sie mit

»Agglomeration« bezeichnet haben und das sie im wesentlichen wie folgt schildern:

Sie konstatierten eine Agglomeration in vitro:

1. durch längeren Aufenthalt bei niederer Temperatur (Eisschrank),
2. durch den Einfluß von Trypanosomen-Immunserum,
3. durch Einwirkung verschiedener anderer Sera.

Der Vorgang der Agglomeration beginnt damit, dass zwei Individuen mit dem Hinterende zusammenhaften, es kommen dann mehr Individuen dazu und so entstehen Rosetten, die aus lebhaft beweglichen Individuen mit nach außen gerichteter Geißel bestehen (Tafel III, Fig. 1). Sekundär können dann mehrere solcher Rosetten noch zusammen verschmelzen, in diesem Falle können bei Bestehenbleiben der Agglomeration die mittleren Elemente zu Grunde gehen (wie LAVERAN & MESNIL annehmen, wegen ungünstiger Lebensbedingung).

Auch durch Chloroform oder Formol abgetötete Trypanosomen werden durch wirksame Sera agglomeriert, aber die Agglomeration geschieht dann in Form unregelmäßiger Haufenbildung. Aehnlich unregelmäßig war die Agglomeration bei Anwendung starker, paralysierend wirkender Immunsera.

Es kann nach einiger Zeit wieder eine Desagglomeration der agglomerierten Trypanosomen eintreten, besonders wenn die Beweglichkeit sehr stark ist; lässt dieselbe nach, so kann ev. die Agglomeration von neuem zu stande kommen.

Agglomerierte, bewegliche Trypanosomen waren stets noch infektiös.

Wirksame Sera sind zunächst Immunsera, gewonnen durch wiederholte Inokulation von Ratten. Die Höhe der agglomerierenden Kraft dieser Sera ist abhängig von der Menge der Inokulationen. Temperaturen von 55—58° während $^3/_4$ Stunden zerstören die agglomerierende Wirkung dieser Sera nicht, wohl aber Temperaturen von 63—65° während $^1/_2$ Stunde. (Die immunisierenden Eigenschaften solcher Sera werden dabei zum Teil geschädigt.) Auch Normalsera anderer Tierarten erwiesen sich als wirksam und zwar wirken

Schaf-, Ziegen-, Hund-, Kaninchenserum schwach,
Hühner-, Pferde- und (nach FRANCIS) Katzenserum stark agglomerierend.

Gegen höhere Temperaturen verhalten sich die Sera genau wie Immunserum. LAVERAN & MESNIL weisen besonders darauf hin, dass Hühner- und Pferdesera auch für Rattenblutkörper stark agglutinierend wirken.

Auch den Autoagglutininen ähnliche Beobachtungen konnten im Serum und Peritonealexsudat gemacht werden.

Litteratur.

CARTER, Scientific Memoirs by Medical Officers of the Army of India 1887, vol. 4, p. 50.

CHALACHNIKOFF, Recherches sur les parasites du sang chez les animaux à sang froid et à sang chaud. Charkow 1888.

CHAUSSAT, Thèse Faculté Méd. Paris 1850, No. 192.

CLEGG (s. MUSGRAVE).

CROOKSHANK, Flagellated protozoa in the blood of diseaded and apparently healthy animals. Journ. of the Royal Microscopical Society. Nov. 1886, p. 913.

DANIELEWSKY, La parasitologie comparée du sang. Charkow 1889.

Francis, An experimental investigation of Trypanosoma Lewisi. Hygienic Laboratory Bulletin 11. Public Health an Marine Hospital Service of U. S. A. Washington, Febr. 1903.
Jürgens, Beiträge zur Biologie der Rattentrypanosomen. Arch. f. Hyg., 1902. Bd. 42, S. 265.
Kempner (s. Rabinowitsch).
Kent, A manual of Infusoria, 1880/81, vol. 1.
Koch, Reiseberichte. Berlin 1898, S. 70.
Laveran & Mesnil, De la longue conservation à la glacicre des trypanosomes du rat et de l'agglomeration de ces parasites. Soc. de Biol., 1900, p. 816. — Dies., Sur l'agglutination des trypanosomes du rat par divers sérums. Ibid., 1900, p. 939. — Dies., Sur le mode de multiplication du trypanosome du rat. Ibid., 1900, p. 976. — Dies., Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris 1904.
Lewis, Flagellated organisms in the blood of healthy rats. Appendix 14 to the Annual Rep. of San. Comm. Gov. of India 1878. Quart. Journ. of Micr. Sc., 1879, vol. 19, p. 109. — Ders., Further observations on flagellated organisms in the blood of animals. Ibid., 1884, vol. 24.
Lingard, Report on horse surra. Bombay 1893 and 1899.
Martini, Vergleichende Beobachtungen über Bau und Entwickelung der Tsetse- und Rattentrypanosomen. Festschr. zum 60. Geburtstage von R. Koch. Jena 1903, S. 219.
Mesnil (s. Laveran).
Musgrave & Clegg, Biol. Laboratory. Manila 1903, No. 5, p. 170.
Neal & Novy, Cultivation of Trypanosoma Lewisi. Contribution to Med. Research to V. C. Vaughan. Juni 1903. — Dies., On the cultivation of trypanosoma Brucei. Journ. of Inf. Diseases, 1904, vol. 1, p. 1. — Dies., The life history of Tryp. Lewisi and Brucei. Ibid., 1904, vol. 1, p. 517.
Nissle, Zur Kenntnis der Nagana- und Rattentrypanosomen. Hyg. Rundschau, 1904, Nr. 21.
Novy (s. Neal).
Pfeiffer, Ueber trypanosomenähnliche Flagellaten im Darm v. Melophagus ovium. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 50, S. 324.
Prowazek, Studien über Säugetiertrypanosomen. Arb. a. d. kais. Ges.-Amt. Bd. 22, Heft 2, S. 351.
Rabinowitsch & Kempner, Beitrag zur Kenntnis der Blutparasiten, speziell der Rattentrypanosomen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1899, Bd. 30, S. 251.
Senn (s. Wasielewsky).
Sivori & Lecler, Ann. d. Minist. d. Agricult., 1902, t. 1 (Buenos Ayres).
Smedley, Cultivation of Trypanosomata. Journ. of. Hyg., 1905, vol. 5, No. 1.
Wasielewsky & Senn, Beiträge zur Kenntnis der Flagellaten des Rattenblutes. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 33, S. 444.

Nagana = Tsetsekrankheit und in diese Gruppe gehörige Erkrankungen.

Trypanosoma Brucei (Plimmer & Bradford).

Schon Livingstone berichtete bei seiner Durchquerung Afrikas über eine Seuche, der seine sämtlichen mitgeführten Rinder erlagen und erwähnt den Zusammenhang mit dem Stiche der Tsetsefliege, die in der betreffenden Gegend (Niederungen am mittleren Zambesi) sehr zahlreich waren. Die Krankheit verlief in wenigen Tagen unter zunehmender Schwäche und Abmagerung des Rindes tödlich.

Bruce studierte die Tsetsefliegenkrankheit im Zululande an den Ubombobergen; ihm verdanken wir die erste genaue klinische Schilderung sowie die Entdeckung des Erregers, des Trypanosoma Brucei. Der Name Nagana, der seit Bruce für die Krankheit allgemein wurde, entstammt der Zulusprache und bedeutet kraftlos, nutzlos.

Seitdem sind von einer großen Reihe von Forschern aus den verschiedensten Gegenden Afrikas Berichte über Tierseuchen veröffentlicht

worden, bei denen Trypanosomen im Blute der befallenen Tiere gefunden wurden, die dem von BRUCE entdeckten Trypanosoma vollständig glichen. Damit stimmte auch überein, dass überall in diesen Fällen Tsetsefliegen (Glossina) sich in der infizierten Gegend fanden*). Es lag somit nahe, ohne weiteres eine Identität mit der Nagana anzunehmen. Inwieweit dies berechtigt ist, ist durchaus noch nicht entschieden, und in einzelnen Fällen haben sich sogar größere Unterschiede im klinischen Verlaufe gezeigt. Da letztere sich — gerade nach neueren Versuchen — wohl durch Virulenzschwankungen erklären lassen, dürfen wir vorläufig eine große Zahl dieser Tierseuchen als »Naganagruppe« zusammenfassen.

Schwieriger ist die Frage, ob eine in Indien von EVANS entdeckte Trypanosomenkrankheit, die Surra, mit der afrikanischen Nagana identisch ist; KOCH hält sie für zusammengehörig, LAVERAN & MESNIL stehen auf Grund von Versuchen auf entgegengesetztem Standpunkte. Ein Hauptargument für ihre Verschiedenheit ist das vollständige Fehlen der Glossina-Arten in den betreffenden Gegenden Indiens. Nimmt man aber eine Entwicklung der Trypanosomen in der Stechfliege — wie sie durch PROWAZEKS Befund bei der Rattenlaus wahrscheinlich gemacht sind — an, so scheint eine Verschiedenheit zu bestehen; denn nach Analogie der Malaria, der Filarien u. s. w. dürfen wir hierbei eine Anpassung an ein bestimmtes Insekt als sicher annehmen. Aus diesen Gesichtspunkten soll auch hier die Surra besonders abgehandelt werden.

Klinik der Nagana.

Die Nagana als natürliche Infektion ist beobachtet bei Pferd, Esel, Rind, Maulesel, Hund, Katze, wildem Büffel; in die Naganagruppe gehört wohl auch die beim Schweine beobachtete Trypanosomenkrankheit.

Nagana beim Pferde: Am charakteristischsten ist die Krankheit beim Pferde. Neben der vorzüglichen Schilderung durch BRUCE verdanken wir besonders auch SCHILLING eine gute Beschreibung der Erkrankung.

Inkubation. Bei Spontanerkrankung beträgt die Inkubation ungefähr 10 Tage; SCHILLING konnte in einem Falle 9 Tage nachweisen.

»Die ersten Zeichen der Erkrankung sind — nach SCHILLING — Trägheit, rascheres Ermüden bei geringer Anstrengung. Das Tier steht mit gesenktem Kopfe teilnahmlos da, das Auge hat den frischen Glanz verloren.« Sehr bald treten bei beginnender Abmagerung Oedeme auf. BRUCE schildert den weiteren Verlauf ungefähr folgendermaßen: »Die verschiedenen Oedeme sind veränderlich von einem Tage zum anderen, bald sind sie mehr oder weniger ausgesprochen, bald verschwinden sie ganz. Dabei magert das Tier mehr und mehr ab, das Fell wird struppig unter stellenweisem Haarausfall. Die Schleimhäute der Augen und des Mundes sind blass und meist kann man eine milchige Trübung der Cornea beobachten. In schweren Fällen und im letzten Stadium der Erkrankung bietet das Pferd eine elende Erscheinung. Es ist zum Skelett abgemagert, bedeckt mit rauhen, struppigen Haaren, stellenweise kahl. Die hinteren Extremitäten und manchmal die Genitalien sind mehr oder

---

*) Genauere Angaben über alle diesbezüglichen Arbeiten und die speziellen geographischen Fundorte können hier nicht gegeben werden; in dem Buche von LAVERAN & MESNIL findet sich eine ausführliche Abhandlung darüber.

weniger ödematös. Das Tier ist oft vollständig erblindet. Zuletzt fällt es kraftlos zur Erde, ohne sich erheben zu können. Die Atmung wird schwerer und es stirbt an Schwäche. Während der Krankheit scheint es nicht zu leiden und die Fresslust ist bis zuletzt gut.«

Die Oedeme sind — nach SCHILLING — wenn sie vorhanden, ganz charakteristisch. »Manchmal tritt als erstes und einzig sichtbares Zeichen eine »Beule« an der tiefsten Stelle des Bauches auf. Die Schwellung vergrößert sich und setzt sich nach vorn zum Brustbeine hin, nach hinten gegen die Genitalien zu fort. In jedem einzelnen Falle tritt die scharfe Begrenzung des ödematösen Gebietes hervor, welche demselben eine ausgesprochene »schlauchförmige« Gestalt verleiht.

Die Dauer der Krankheit schwankt bei den einzelnen Tieren — und scheinbar nach den Gegenden — sehr, so dass manche Tiere schon nach etwas mehr als 1 Woche, andere wieder nach 2—3 Monaten zu Grunde gehen. So schildert THEILER den Verlauf in Transvaal als sehr akut (1—2 Wochen). SCHILLING hat dagegen in einzelnen Fällen einen sehr chronischen Verlauf, der sich mehr als 6 Monate hinzog, gesehen. (Ueber Parasitenbefunde ohne Krankheitserscheinungen siehe weiter unten.)

Schon vom ersten Beginn der Erkrankung an zeigt sich ein remittierendes Fieber das stets sehr hohe Temperaturen (um 41° C) erreicht, in einzelnen Fällen hat das Fieber einen mehr kontinuierlichen Charakter. Das Fieber bleibt bis vor dem Tode bestehen, oder kann kurz vor dem Tode subfebrilen Temperaturen Platz machen.

Die Anämie, die sehr bald an den sichtbaren Schleimhäuten erkennbar ist, charakterisiert sich bei der Blutuntersuchung als Abnahme des Hämoglobingehaltes und als Oligocytämie. SCHILLING fand Abnahme des Hämoglobingehaltes bis 25 %, Verminderung der roten Blutkörperchen bis 2 270 000, bei geringer Vermehrung der Leukocyten bis 11000 im Kubikmillimeter.

Der Puls ist im Fieber stets beschleunigt; die Herzaktion auch bei geringster Anstrengung sehr gesteigert (SCHILLING). Der Urin ist stets eiweißfrei.

Nagana beim Rinde: Beim Rinde sind die Krankheitserscheinungen viel weniger ausgeprägt wie beim Pferde. Der Verlauf kann von 1 Woche bis über 6 Monate (BRUCE beobachtete einen Fall 1 Jahr) dauern; Heilungen sind jedoch nicht häufig. Die Symptome sind Abmagerung, Haarausfall und Struppigwerden des Felles. Thränen der Augen und wässriger Ausfluss aus der Nase, sowie eine Neigung zu Diarrhöen kommen vor. Oedeme sind meist wenig ausgeprägt; BRUCE beobachtete solche an den Wammen.

Die Fieberkurve ist weniger charakteristisch; tiefe Morgenremissionen sind die Regel (Fig. 1). Auch hier kommt es zu einer hochgradigen Anämie mit starker Abnahme der roten Blutkörperchen.

Beim Rinde scheinen Heilungen gelegentlich spontan vorzukommen, wie schon BRUCE erwähnt.

Nagana bei anderen Tieren: Auch der Verlauf bei allen anderen der spontanen Erkrankung ausgesetzten Tieren ist ein ähnlicher. Bei Schafen und Ziegen ist der Verlauf recht chronisch. Betreffs der Esel war lange die Ansicht vertreten — und KOCH führt eine Reihe Belege dafür in seinem jüngst publizierten Vortrage an —, dass sie gegen die Seuche immun seien (LIVINGSTONE, KOCH). Dies scheint jedoch nur auf einer Resistenz bestimmter Eselrassen zu beruhen;

wenigstens ist sowohl bei Massai- als auch Maskateseln von THEILER, BRUCE, SANDER und SCHILLING inzwischen spontane Nagana konstatiert worden.

Nicht alle befallenen Tiere erliegen der Infektion, einzelne zeigen kaum Krankheitszeichen und auch deutlich erkrankte können genesen. Solche Tiere haben natürlich bezüglich Immunisierung großes Interesse erregt und Versuche veranlasst, die später besprochen werden sollen.

Fassen wir die Symptome der Naganakrankheit nochmals kurz zusammen, so handelt es sich um eine schwere mit hohem Fieber verlaufende Anämie, die unter starker Abmagerung, teilweise mit Oedemen verbunden, meist zum Tode führt.

Von den übrigen, bereits oben erwähnten naganaähnlichen, und wohl zur »Naganagruppe« zu zählenden, Tierkrankheiten können hier nur einige, besonders charakteristische hervorgehoben werden.

1. Mal de la Zousfana.

schlägt RENNES als Name einer von ihm und SZEWYCK in Algier beobachteten Trypanosomenseuche unter Equiden vor, nach dem Orte des Vorkommens. Die Krankheit verläuft meist sehr chronisch in 4—6 Monaten unter Abmagerung, Schwäche und zunehmender Anämie. Oedeme sollen fast stets fehlen, dagegen wird im Verlaufe der Krankheit wiederholt Hämoglobinurie beobachtet, die 1—2 Tage anhält. Das Fieber ist intermittierend. Die Trypanosomen verhalten sich morphologisch und im Tierversuche ähnlich wie die Nagana- und Surraparasiten. Differentialdiagnostisch käme vor allem die in Algier heimische Dourine, ferner Mal de Caderas in Betracht, doch zeigen sich gegen beide gewichtige Unterschiede. Gegen den gewöhnlichen Verlauf der Nagana und Surra spräche die beobachtete Hämoglobinurie. (Sind Tabaniden die Überträger, so gehört die Krankheit zur Surra.)

2. Eine Trypanosomiasis der Schweine.

konnte OCHMANN jüngst in Ostafrika beobachten; es ist dies die erste Beobachtung einer spontanen Trypanosomeninfektion des Schweines. OCHMANN konnte die Tiere nur schwerkrank, hoch fiebernd, im Endstadium der Erkrankung beobachten. Die im Blute gefundenen Trypanosomen erschienen besonders kurz und breit, mit sehr dickem Kern und sehr kurzer Geißel (Tafel III, Fig. 5). Die Untersuchung, ob es sich um Nagana handelt, ist noch nicht abgeschlossen.

3. Trypanosomiasis der Schafe im Congo-Staat (BRODEN).

BRODEN beobachtete in Galiéma bei Leopoldville bei zwei Schafen eine Erkrankung, die unter Abmagerung und Anämie zum Tode führte, eins konnte nur vier, eins 17 Tage beobachtet werden. In beiden Fällen fanden sich Trypanosomen von 10—20 μ Länge, 1,5—2,5 μ Breite, die bei wenig gewundener undulierender Membran keine freie Geißel zeigten. Bei der Uebertragung auf einen Affen (Macacus) führten sie in 26 Tagen zum Tode; im Blute fanden sich neben den geißellosen auch größere Formen mit freier Geißel; bei einem infizierten Meerschweinchen fanden sich nur Formen mit freier Geißel. BRODEN schlägt vorläufig den Namen Trypanosoma congolense vor.

Auch bei einem Esel wurden kurze Trypanosomen ohne Geißel ge-

sehen. Weitere Versuche zur Differentialdiagnostik sollten noch angestellt werden. — Tsetsefliegen waren in der Station Galiéma sehr zahlreich.

Biologie und Morphologie des Trypanosoma Brucei.

Im Blute der an Nagana erkrankten Tiere fand Bruce in allen Fällen ein Trypanosoma, das seitdem nach ihm Trypanosoma Brucei genannt ist (Plimmer & Bradford 1899).

Das Trypanosoma Brucei findet sich im Blute der spontan erkrankten Tiere stets nach Einsetzen des Fiebers vor, die Menge der einzelnen Individuen schwankt sehr. Man kann sagen, dass jedesmal beim Ansteigen der höheren Temperaturen auch eine Vermehrung der Trypanosomen im peripheren Blute stattfindet, beim Sinken der Temperatur oft eine ganz beträchtliche Abnahme; (Fig. 1) ein völliges Verschwinden kommt jedoch nie vor, kann aber bei nicht gründlicher

Fig. 1. Temperatur- (——) und Parasiten- (----) Kurve einer naganakranken Kuh. (Nach Bruce.)

Untersuchung vorgetäuscht werden. Dieser Typus zeigt sich am ausgesprochensten wohl beim Pferde.

Nach dem Ende der Erkrankung zu ist oft auch eine Zunahme der Parasiten überhaupt beobachtet, besonders dürfte dies bei sehr akutem Verlaufe der Erkrankung der Fall sein. Werden in einzelnen Fällen Trypanosomen wegen der geringen Anzahl auch nicht mikroskopisch nachgewiesen, so gelingt dies dann doch stets durch den Tierversuch.

Das Trypanosoma Brucei findet sich im frischen Blute stets in lebhafter Bewegung; meist ist auch hier das geißeltragende Ende nach vorn gerichtet, doch kommen umgekehrte Bewegungen nicht selten vor.

Die Größe des Trypanosoma Brucei schwankt in der einzelnen Tierart niemals beträchtlich, wie dies beim Trypanosoma Lewisi der Fall ist, dagegen schwanken die Individuen sehr nach der Tierart, in der sie — sei es spontan, sei es artifiziell — beobachtet werden. Nach Laveran & Mesnil ist die Länge bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen

und Hunden 26—27 μ mit Geißel, bei Pferden und Eseln dagegen 28 bis 33 μ.

Vom Trypanosoma Lewisi unterscheiden sich die Naganaparasiten durch größere Breite; sie machen einen etwas plumperen Eindruck. Die undulierende Membran ist meist ziemlich breit und stark gewunden, die freie Geißel nicht übermäßig lang, wodurch auch mehr die Bewegung mit Hilfe der undulierenden Membran zur Geltung kommt, zum Unterschiede mit Trypanosoma Lewisi. Als weiteres Charakteristikum gilt allgemein, dass das hintere Ende abgestumpft sei; dies stimmt zwar in den meisten Fällen, jedoch kommen auch zahlreiche Exemplare mit spitzem Hinterende vor. Der Blepharoplast liegt meist ziemlich nahe dem Hinterende, ist klein, rundlich. Der Kern liegt fast in der Mitte und färbt sich intensiv nach Romanowsky, ohne meist genauere Struktur erkennen zu lassen. Das Protoplasma färbt sich nach Giemsa ziemlich gleichmäßig und intensiv. In der vorderen Hälfte finden sich häufig kleine Granula im Protoplasma verteilt, die sich rotviolett färben. Die Geißel ist vom Blepharoplast durch einen kleinen Zwischenraum getrennt.

Beobachtet man jedoch eine größere Zahl von Individuen im gefärbten Präparate, so fallen zwischen einzelnen gewisse Unterschiede auf. Ziemann hat zuerst die Ansicht ausgesprochen, dass es sich hierbei um geschlechtliche Differenzen handeln könnte. Neuerdings haben Prowazeks Untersuchungen dies wahrscheinlich gemacht; er selbst giebt seine Ansicht folgendermaßen wieder: »Zunächst findet man Formen mit einem nicht scharf umgrenzten Kern und zahlreichen Granulationen (1); dann etwas schmälere, manchmal dunkler blau sich färbende Individuen mit einem schärfer umgrenzten, länglichen, chromatinreichen Kerne (2). Diese beiden Typen sind aber nicht scharf voneinander gesondert. Andererseits stößt man aber auf im Verhältnis zu den beiden anderen Formengruppen nicht so zahlreiche Flagellaten, deren Körper gedrungener, massiger ist; das Protoplasma ist deutlich, gleichmäßig alveolar und färbt sich nach Giemsa in einem eigentümlichen, transparenten himmelblauen Farbentone. Der Kern ist deutlich rund, sukkulent, die bröckeligen Chromatinkörnchen über ein weitmaschiges Gerüst verteilt (3). Der Typus 1 stellt nach meiner Ansicht indifferente Formen, der Typus 2 die Männchen, der Typus 3 die Weibchen dar. Bei den letzteren ist das Protoplasma, das während der späteren Entwicklung die Bildungs- und Nährstoffe liefern muss, besser entwickelt und die Kernsubstanz weit verteilt, um bei Lieferung gewisser Stoffe an das Protoplasma zunächst möglichst viel Angriffspunkte zu besitzen.«

Die Vermehrung des Trypanosoma Brucei im Blute des Säugetieres findet nach dem Typus der Längsteilung statt. Gewöhnlich kommt Zweiteilung vor, seltener können Dreiteilungen beobachtet werden. Meist teilen sich zunächst die Blepharoplasten, dann erst der Kern; die neue Geißel wird dann längs der alten Geißel angelegt, erst wenn diese Teilungen vorbereitet sind, kommt die äußere Teilung des Zellleibes zustande. »Der Zellleib verbreitert sich — nach Prowazek —, das Protoplasma strömt und verdichtet sich gleichsam seitwärts im Sinne der beiden Tochterindividuen, die von ihrem Geißelende sich zu teilen beginnen, während sie in der Mitte noch durch den hautartig verbreiterten Periplasten verbunden sind.« Da bei der Durchschnürung unter lebhafter Bewegung die Individuen dann nach entgegengesetzter Rich-

tung sich bewegen, kommen Bilder zu stande, die eine Konjugation vortäuschen können (PLIMMER & BRADFORD).

Teilungsstadien finden sich stets im Blute vor. Die Dauer der Teilung beträgt nach PROWAZEK 4 Stunden.

Außer diesen Formen wurden andere lebende Stadien im Blute bisher nicht beobachtet, wohl aber werden Leukocyten mit Resten aufgenommener Trypanosomen (besonders Kernteilen), ferner auch hin und wieder frei im Plasma Reste degenerierter Individuen gesehen, gewöhnlich aber kommen letztere Formen erst außerhalb des Körpers im Blute zur Entstehung (Tafel III, Fig. 9).

Außer im Blute finden sich bei naganakranken Tieren auch besonders in den Oedemflüssigkeiten Trypanosomen, auch die Cerebrospinalflüssigkeit enthält solche; ferner auch die getrübte Flüssigkeit der vorderen Augenkammer und die Galle (JAKIMOW).

Künstliche Infektion mit Trypanosoma Brucei.

Blut naganakranker Tiere u. desgl. andere trypanosomenhaltige Körperflüssigkeiten sind infektiös für eine Reihe von Tieren.

Alle Tiere, die der natürlichen Infektion ausgesetzt sind, d. h. bei welchen bis jetzt eine solche beobachtet wurde, sind für künstliche Infektion empfänglich. Die klinische Erscheinung und die Dauer schwanken mit der Virulenz ähnlich wie bei der natürlichen Erkrankung. Dieser Unterschied in der Virulenz der Trypanosomenstämme, der schon bei der Spontaninfektion eine große Rolle spielt, muss bei allen künstlichen Infektionsversuchen sehr in Betracht gezogen werden, und besonders dürfen aus dem Verhalten von Stämmen, die schon lange künstlich fortgezüchtet sind, keine zu weitgehenden Schlüsse gezogen werden, wie auch SCHILLING besonders betont.

Aus diesen Ursachen erklären sich auch die Widersprüche einzelner Autoren, ferner ist die Dauer der Inkubation von der Menge des eingebrachten Materials abhängig.

Für die künstliche Infektion des Pferdes giebt z. B. THEILER 3—12 Tage, SCHILLING 6—12 als Inkubationszeit an; letzterer für Esel 3—7, für Rinder 4—15 Tage (je nach der Menge des Impfmaterials).

Bei Ziegen und Schafen ist der Verlauf, genau wie bei Spontaninfektion, sehr chronisch. LAVERAN & MESNIL infizierten eine Ziege, die 6½ Monate krank war und sich nachher als immunisiert erwies.

Interessant ist ferner der Verlauf beim Schweine. Es scheint ziemlich widerstandsfähig zu sein. SCHILLING fand nach 14—18 Tagen zuerst Parasiten bei einem Tiere; nach weiteren 18 Tagen waren sie noch nachweisbar, das Tier starb dann an Schweineseuche; SCHILLING hält es für möglich, dass ein von LAVERAN & MESNIL geimpftes und am 94. Tage gestorbenes Schwein vielleicht auch an Schweineseuche zu Grunde gegangen ist. In den Versuchen MARTINIS erlag nur ein Eber nach 200 Tagen der Infektion. Die Parasiten sind beim Schweine stets sehr spärlich.

Hunde sind für die Infektion sehr empfänglich, die Krankheitserscheinungen ähneln denen des Pferdes, besonders treten im Verlaufe Oedeme der Genitalien und des Kopfes, trübes Exsudat in der vorderen Augenkammer neben starker Abmagerung hervor. Die Inkubationszeit beträgt nach unseren Erfahrungen, die sich mit denen anderer Autoren decken, 2—6 Tage, der Verlauf in unseren Fällen 6—12 Tage;

Kanthack, Durham & Blandford hatten eine Infektionsdauer von 14—26 Tagen. Durch zahlreiche Passagen gelang es uns nicht die Krankheitsdauer unter 6 Tage herabzudrücken.

Ratten und Mäuse erliegen der Infektion sehr rasch, die Trypanosomen vermehren sich nach dem Auftreten (ca. nach 2 Tagen) sehr stark und Ratten sterben nach 6—9 Tagen, Mäuse nach 4—6 Tagen gewöhnlich bei reichlicher Infektion, auch hier gelang es uns nicht die Krankheitsdauer durch Virulenzsteigerung unter 4 bzw. 3 Tage herabzusetzen (s. weiter unten) bei subcutaner Infektion.

Von anderen Säugetieren sind positive Versuche gemacht mit:

Katzen, bei denen die Krankheit einige Wochen dauern kann.

Affen, von denen verschiedene untersuchte Arten empfänglich sind.

Kaninchen, die nach Laveran & Mesnil nach 10—50 Tagen sterben. Bei ihnen sind Oedeme des Kopfes und der Genitalien oft sehr ausgesprochen. Die Parasiten sind oft nur durch Rattenimpfung nachweisbar.

Bei Meerschweinchen ist der Verlauf oft sehr chronisch, so sahen Plimmer & Bradford eine Dauer von 18 Wochen; auch hier sind Parasiten sehr stets spärlich.

Auch Igel, Feldmäuse und Murmeltiere erwiesen sich als empfänglich. Interessant ist bezüglich letzterer die Angabe Blanchards, dass sie im Zustande des tiefsten Winterschlafes kaum empfänglich, zum Teil sogar refraktär seien.

Die Infektion von Vögeln ist zum ersten Male Schilling gelungen und zwar bei der Gans. In seinem ersten Versuche war das Blut der Gans nach 34 Tagen für Hund und Ratte infektiös, die Gans starb nach 136 Tagen. Er wiederholte diesen Versuch dann und konnte sogar eine Virulenzsteigerung für die Gans zu stande bringen, sodass das dritte Passagetier schon nach 32 Tagen starb.

Pathologisch-anatomische Veränderungen bei Naganainfektion.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Naganainfektion sind bisher systematisch einer mikroskopischen Erforschung noch kaum unterzogen worden, dagegen existieren eine Reihe exakter Beobachtungen des Sektionsbefundes bei natürlich und künstlich infizierten Tieren.

Beim Pferde ist ein genauer Befund von Schilling erhoben, wonach im Vergleich mit den anderen Beobachtungen sich als bemerkenswert ergiebt: das subkutane Gewebe ist nicht konstant ödematös; Bruce fand es in einigen Fällen mit einer gelatinösen Masse durchtränkt, auch intramuskuläres Oedem sahen er und Theiler. — In der Bauchhöhle findet sich meist mehr oder weniger Exsudat, das bald klar, bald getrübt ist und meist Parasiten enthält. Während die Pleurahöhle meist frei ist, findet sich stets im Perikard eine größere Menge, meist klarer, gelblicher Flüssigkeit, die Parasiten enthält. Ferner fand Martini eine starke Vermehrung des Liquor cerebrospinalis in der Schädelhöhle bei innerem und äußerem Hydrocephalus. — An den Organen ist am konstantesten eine Vergrößerung der Milz, doch scheint diese bei sehr chronischem Verlaufe manchmal nicht sehr ausgeprägt, desgleichen sind die Lymphdrüsen stets stark vergrößert. Die Milz enthält viel Pigment, aber stets sehr wenig Parasiten, dafür aber in großer Menge oft Zerfallsformen und Reste von Parasiten, ein Beweis, dass hier die

Trypanosomen zu Grunde gehen. Diese Degenerationsformen sind öfters als irgend welche Lebensformen angesehen worden. Die Leber ist gleichfalls oft groß; an den Nieren ist die Anämie sehr ausgeprägt. Am Herzen finden sich häufig Ekchymosen im Perikard, seltener im Endokard; die Muskulatur ist fahl und kann durch oberflächliche Ekchymosen fleckig aussehen. Auch an der Blasenschleimhaut treten solche Blutaustritte gut hervor, ebenso an der Nierenkapsel.

Weniger charakteristisch ist der Befund bei anderen Tieren. Hier treten neben den durch die lokalen Veränderungen bedingten Erscheinungen (Oedeme) konstant nur die Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen auf, die besonders bei kleineren Tieren und akutem Ablauf (Hund, Katze, Maus) ganz enorm werden können. Neporojny und Jakimow fanden bei Laboratoriumstieren (welchen ist nicht gesagt) in der Milz neben vergrößerten Malpighischen Körperchen auch solche in regressiver Metamorphose; die Riesenzellen der Milz waren sehr wenig zahlreich, fettig degeneriert und auf dem Wege völliger Nekrose. In der Leber fanden sie Atrophie, fettige Degeneration, nekrotischen Zerfall und Kariolyse der Parenchymzellen und der Kapillarendothelien. Beim Kaninchen konnte Halberstädter in den für dieses Tier charakteristischen Hodenanschwellungen zwischen den Hodenkanälchen eine sehr reiche Rundzelleninfiltration bei fast völliger Degeneration des Epithels der Kanälchen feststellen.

Der Parasitenbefund nach dem Tode entspricht in den meisten Organen dem Blutgehalte, eine Ausnahme machen nur: 1. die Milz, die — wie oben erörtert — stets sehr arm an Parasiten, 2. das Knochenmark und zwar am meisten das der großen Röhrenknochen. Hier finden sich oft Parasiten in enormen Mengen und zwar besonders bei Tieren, bei denen in vivo der Blutbefund nur sehr spärlich, so insbesondere bei Kaninchen. Es scheint demnach in der Milz der Ort des Zugrundegehens, im Knochenmarke vornehmlich die Stelle für die Vermehrung der Trypanosomen zu sein, vielleicht findet auch gerade hier eine Giftwirkung auf die neugebildeten roten Blutkörper statt, durch die sich die Oligocytämie erklären ließe, eine Wahrscheinlichkeit, die Schilling schon 1902 aussprach. Es sei besonders betont, dass post mortem überaus rasch ein völliger Zerfall der Parasiten im Knochenmarke stattfindet, also unmittelbar nach dem Tode untersucht werden muss.

Physiologische und physiologisch-chemische Untersuchungen

über Veränderungen bei der Naganainfektion sind für die Erforschung des Wesens der krankmachenden Wirkung sehr wichtig, aber kaum bisher gemacht.

Stähelin machte Stoffwechselversuche bei einem Hunde, der mit Parasiten aus Togo infiziert war, angeregt durch Schilling, dem die starke Abmagerung im Verlaufe der Erkrankung gegenüber dem Erhaltensein von viel Fett auffiel. Er erzielte jedoch keine besonderen Resultate, außer dass er für die im Fieber starke Steigerung des Stoffwechsels neben dem toxogenen Eiweißzerfall noch einen toxogenen Fettzerfall annehmen musste, der sonst im Fieber nur ausnahmsweise vorzukommen scheint.

Der eine von uns, Mayer, unterzog, da die Parasiten im Blutplasma frei leben, die gelösten Eiweißkörper des Blutplasmas von Naganahunden einer quantitativen Untersuchung, ähnlich wie er es früher ge-

meinsam mit LANGSTEIN bei bakteriellen Infektionen gemacht, und fand, dass die Eiweißkörper des Blutplasmas sich bei der Naganainfektion ebenso verhalten, wie bei bakterieller: Die Blutglobuline nehmen zu, das Albumin nimmt ab. Es ist also auch hier nichts Charakteristisches gefunden worden.

Die Angabe MARTINIS, dass beim tsetsekranken Tiere das Fibrinbildungsvermögen sehr deutlich herabgesetzt sei, basiert nur auf subjektiver Beobachtung beim Defibrinieren und nicht auf quantitativer Untersuchung.

Dass bei der Naganainfektion Krankheit und Tod durch eine besondere Giftwirkung der Trypanosomen bedingt sein müsse, erschien sehr wahrscheinlich, denn der Vergleich mit dem Trypanosoma Lewisi gestattete ja von einer Wirkung durch das Parasitieren so zahlreicher Individuen im Organismus allein abzusehen. Es lag daher nahe, nach solchen Giften zu fahnden. Ueber diesbezügliche Untersuchungen haben KANTHACK, DURHAM & BLANDFORD, LAVERAN & MESNIL und der eine von uns (MAYER) berichtet, sie haben alle negative Ergebnisse gehabt.

LAVERAN & MESNIL haben mit Berkefeldfiltraten von Blut, mit Blut nach Erwärmung auf 50°, mit Organextrakten, mit erwärmten und getrockneten Trypanosomenextrakten bei subkutaner und intracerebraler Einverleibung keine Giftwirkung gesehen. MAYER konnte durch fraktioniertes Centrifugieren die Trypanosomen in großen Mengen fast rein gewinnen und sah mit Kochsalzextrakten dieser gleichfalls keinerlei Wirkung, ebensowenig mit Milzextrakten und Pukalfiltraten von Blut. LAVERAN & MESNIL wandten auch die Collodiumsäckchenmethode erfolglos an.

Die Art der Verbreitung der Nagana.

Nachdem schon früher, insbesondere in den Berichten LIVINGSTONES, auf die Tsetsefliege = Glossina als die Verbreiterin afrikanischer Tierseuchen hingewiesen war, hatte BRUCE Gelegenheit in Südafrika diese Frage zu lösen. Nachdem er einmal den Erreger der Krankheit gefunden, konnte er durch einwandfreie Versuche die Rolle dieser Fliegen bei der Verbreitung bestätigen.

Die Frage ob die von ihm und anderen allein beschuldigte Glossina morsitans, die alleinige Ueberträgerin ist, oder auch andere Arten in Betracht kommen, ist noch nicht endgültig entschieden, doch scheint letzteres es wenigstens für Glossina pallidipes sicher zu sein. Neuerdings fanden GREIG und GRAY in Uganda, dass dort verschiedene tierpathogene Trypanosomen, darunter scheinbar auch Trypanosoma Brucei, durch Glossina palpalis, die Ueberträgerin des Trypanosoma gambiense, übertragen werden, BRUMPT nimmt Gleiches für die Nagana am Congo an.

Genaueres über diese und bei anderen Trypanosomenkrankheiten in Betracht kommende Stechfliegen bezüglich ihrer Morphologie und Biologie soll am Schlusse in einem besonderen Kapitel besprochen werden.

BRUCE bewies die Uebertragung durch die Tsetsefliege:

1. indem er gesunde Pferde von den naganafreien Ubombobergen selbst in das »Fliegenland« (»fly country« oder »fly belt«) hinabbrachte, ohne dass sie dort grasen oder trinken konnten;

2. indem er Tsetsefliegen an der betreffenden Stelle fing und auf den Bergen gesunden Tieren ansetzte.

In beiden Fällen erkrankten die Tiere an Nagana. SCHILLING konnte den zweiten Versuch in Togo bestätigen.

Seitdem ist es in Afrika überall, wo die eigentliche Naganakrankheit auftrat, gelungen, Glossinen aufzufinden, oder festzustellen, dass die betreffenden Herde durch ein »fly country« gelangt war. Ob nun aber die Tsetsefliege rein mechanisch überträgt, oder eine Entwicklung in ihr stattfindet, ist noch nicht bewiesen, wohl aber ist es wahrscheinlich gemacht 1. durch Analogieschlüsse mit anderen Protozoenkrankheiten, 2. durch PROWAZEKS Entdeckung des Entwicklungskreises des Trypanosoma Lewisi im Haematopinus spinulosus.

Die Tsetsefliege musste aber Gelegenheit haben auch beim Fehlen kranker Tiere sich zu infizieren, und hier wiesen die Eingeborenen selbst BRUCE auf den richtigen Weg, indem sie nicht die Tsetsefliege, sondern das stets in den »fly country« zahlreiche Wild als Infektionsvermittler beschuldigten. BRUCE konnte durch Ueberimpfung von Blut und später (publiziert durch THEILER) durch mikroskopische Untersuchung bestätigen, dass das große Wild in diesen Gegenden Trypanosomen beherbergt, ohne scheinbar selbst zu erkranken. Er wies im Büffel, Wildebeeste (Catoplecas gnu), Kudu (Strepsicerus capensis), Buschbock (Tragelaphus scriptus sylvaticus) und in einer Hyäne Trypanosomen nach.

Somit war es erklärt, dass die Tsetsefliegen sich stets auch beim Fehlen erkrankter Haustiere neu infizieren konnten. Das Vorhandensein von Trypanosomen im Blute scheinbar gesunder Tiere gab aber auch die Anregung, die der Erkrankung ausgesetzten Tiere genauer zu untersuchen und ergab, dass solche Tiere die Krankheit überstehen können. Hier mussten naturgemäß die Studien zu einer spezifischen Bekämpfung der Erkrankung einsetzen, über die das folgende Kapitel Eingehendes berichten soll.

Versuche zur Immunisierung gegen Nagana.

(Virulenzabschwächung und Virulenzsteigerung.)

Schon unter natürlichen Verhältnissen bestehen ganz beträchtliche Unterschiede des Virulenzgrades der Naganaparasiten und zwar nicht nur nach verschiedenen Gegenden. Ein Beispiel hierfür konnten KOCH und MARTINI an zwei Togoponys liefern, die, aus derselben Gegend stammend, dem Berliner Zoologischen Garten zugeführt wurden; die Tiere hatten auf dem Wege zur afrikanischen Küste eine Tsetsegegend passiert. Der eine Pony, ein Hengst, erkrankte daselbst, MARTINI konnte Trypanosomen in seinem Blute nachweisen. Das Tier starb ca. 4 Monate nach der (in der betreffenden Tsetsegegend) stattgehabten Infektion. Das andere Tier, eine Stute, war anscheinend gesund und erst nach Ueberimpfung großer Blutmengen, nämlich 20—50 ccm Blut auf junge Hunde, gelang es Trypanosomen auch in ihrem Blute nachzuweisen. Es beherbergten also hier zwei Tiere, die unter denselben Verhältnissen standen zwei Trypanosomenstämme von ganz verschiedener Virulenz. Diese beiden Stämme benutzte dann auch MARTINI unter der Leitung KOCHS zu interessanten Passageversuchen. KOCH hatte nämlich schon im Oktober 1897 ein interessantes Impfexperiment machen können. Von dem Gedankengange ausgehend, dass sich vermittels Passage des Virus durch andere Tiere für eine Art eine Abschwächung erzielen lasse, verimpfte er virulente Rinder-Tsetsetrypanosomen über Ratte und Hund wieder zurück auf zwei Rinder, mit dem Ergebnis, dass diese nicht erkrankten. Sie widerstanden auch

der Einimpfung virulenten Tsetseblutes, denen Kontrollrinder in 6 Wochen erlagen; noch Ende 1898 waren beide Tiere gesund. Später konnte nur noch eins der Rinder weiter beobachtet und öfters ohne Erfolg infiziert werden; noch nach 6 Jahren war es vollständig gesund. Es gelang aber dann noch durch Hundeimpfung in ihm Tsetsetrypanosomen nachzuweisen.

Der Versuch Kochs wurde namentlich durch Schilling nachgeprüft mit Stämmen, die mehrere Hunde-Rattenpassagen durchgemacht hatten, und auch ihm gelang es, mehrere Rinder zu immunisieren. Auch Nocard verfügt über einen derartigen Fall. Schilling vermutet, dass diese Immunisierung auch gegen die natürliche Infektion schütze, da seine Tiere wiederholt fly belts passiert haben, ohne zu erkranken. Schilling versuchte dann geeignetere Passagen zu finden. Während wiederholte Meerschweine (10) und Ferkel (8) -Passagen, sowie zwei Gänsepassagen für den Hund kein Ergebnis hatten, waren letztere für einen Esel avirulent geworden, derselbe erlag aber Trypanosomen einer Hundepassage. Pferde auf diese Weise zu immunisieren, misslang Schilling; er hatte aber einen Fall von natürlicher »latenter« Nagana bei einem Pferde beobachtet und sprach als erster die Vermutung aus, dass die natürlichen Virulenzunterschiede (Kochs Togoponys z. B.) vielleicht durch zufällige durch die Stiche der Tsetsefliege verursachte, abschwächende Passagen erfolgen könnten. Aehnliche Ergebnisse wie Schilling erzielte Martini mit den Stämmen der beiden Togoponys. Dass für Ratten und Mäuse Tsetseparasiten bis zu einer Maximalvirulenz gesteigert werden können, war längst bekannt, und auch Martini erhielt aus seinem Hengststamme ein solches »Virus fixe«.

Positive Ergebnisse erhielt er: 1. mit der Passage grauer bzw. weißer Mäuse, indem diese für Esel sehr schwach virulent waren und sogar Schutzstoffe in ihrem Blute auslösten (s. unten); 2. mit einem modifizierten Kochschen Verfahren (Pferd, Ratte, Hund) und mit Pferd-Eselpassage für deutsche Kälber, die auch vorher nur durch den »Stamm Togohengst« krank gemacht, nicht getötet werden konnten, und nach obigen Impfungen gleichfalls Schutzstoffe in ihrem Serum bildeten.

Die mit dem so gering virulenten Virus der Togostute vorbehandelten Tiere, ja diese selbst waren nicht resistent gegen den virulenten »Stamm Togohengst«, ebensowenig wie andere Tiere gegen den virulent angezüchteten »Stamm Togostute«. Gerade diese Thatsache zeigt, wie wenig vielleicht ein solcher Schutz durch abgeschwächte Stämme in praxi bedeuten dürfte.

Der größte Nachteil einer solchen aktiven Immunisierung ist aber auch hier von Koch zuerst erkannt worden. Nämlich die Thatsache, dass diese Tiere noch nach Jahren Parasiten beherbergen, die zweifellos wieder virulent werden können, zeigt, dass wir durch solche Methoden nur künstlich Parasitenträger schaffen würden, wie wir sie im großen Wild bereits haben, also die Infektionsquelle nur steigern. Praktisch anwendbar wäre die Methode vielleicht für bestimmte Zwecke, wie den Transport wertvoller Tiere durch Tsetsegegenden, für Reittiere bei Expeditionen u. s. w.

Koch schlägt daher, so lange keine anderen wirksamen Maßnahmen zur Verfügung stehen, vor: Vernichten des großen Wildes, Vernichten aller infizierten Tiere, eine Maßnahme, die allerdings kaum durchzuführen sein dürfte, wie andere erfahrene Afrikaner (z. B. Ziemann) betonen.

Bildung spezifischer Substanzen durch Trypanosoma Brucei im Tierkörper.

Schilling fand, dass das Serum von Rindern, die eine leichte Erkrankung durchgemacht hatten, in mehreren Fällen die Eigenschaft erlangt hatte, außerhalb des Körpers Trypanosomen zusammenzuballen und abzutöten. Er konnte z. B. bei Mischung gleicher Teile eines solchen Serums mit Peritonealexsudat des geimpften Hundes folgendes beobachten: Sofort nach der Impfung klebten die Trypanosomen aneinander und an roten oder weißen Blutkörperchen fest, schnell bildeten sich Knäuel, in deren Centrum bald alle Bewegung erloschen war, während am Rande noch vollbewegliche Parasiten zu sehen waren. Dann stellten auch diese, wie auch die noch nicht fixierten Trypanosomen allmählich ihre Bewegungen ein und nach etwa 30 Minuten war alles Leben im Präparate erloschen.

Laveran & Mesnil konnten durch Vorbehandlung refraktärer und empfänglicher, geheilter Tiere mit wiederholten Dosen von Trypanosoma Brucei keine nennenswerten Präventiv- und Heilresultate erzielen.

Martini erhielt Sera, die im Tierversuche Schutzwirkungen ausübten:

1. Sera von Kälbern, die mit Trypanosomen bestimmter Abschwächungspassagen (s. oben) vorbehandelt waren, schützten graue und weiße Mäuse, sowie junge Hunde gegen ihr eigenes »Virus fixe«, sowohl bei gleichzeitiger Einverleibung, als auch bei Impfung mit Trypanosomen 24 Stunden nach der Seruminjektion.

2. Auch bei Eseln, die mit Mäusepassagen behandelt waren, entstanden solche Schutzstoffe für Mäuse gegen ihr eigenes »Virus fixe«.

Bemerkenswert ist, dass gerade die Esel und Kälber sich gegen die Infektion ziemlich resistent erwiesen hatten. Diese Resultate ergaben also zum ersten Male das Auftreten echter Schutzstoffe im Verlaufe der Naganainfektion, und es wäre von Wichtigkeit, hier mit weiteren Forschungen einzusetzen.

Die Bildung von Präcipitinen konnte M. Mayer beim Naganahunde nachweisen, indem dessen Serum mit dem Kochsalzextrakte centrifugierter Naganatrypanosomen einen dicken flockigen Niederschlag gab; Serum eines Mal de Caderashundes gab diesen Niederschlag nicht, weshalb Mayer Versuche in dieser Richtung zur Trennung der Arten vorschlug.

Medikamentös therapeutische Versuche bei Nagana und anderen Trypanosomenkrankheiten sollen in einem besonderen Kapitel abgehandelt werden.

Verhalten der Naganaparasiten außerhalb des Tierkörpers.

Trypanosoma Brucei ist außerhalb des Tierkörpers viel weniger widerstandsfähig als Trypanosoma Lewisi.

Bruce fand eingetrocknetes Blut in Ausnahmefällen noch nach 24 Stunden infektiös, flüssiges Blut noch nach 4 Tagen, Kanthack, Durham & Blandford bestätigten letzteres und sahen sogar noch nach 6 Tagen lebende Trypanosomen, andere konnten dies bestätigen; Laveran & Mesnil empfahlen normales Serum z. B. Pferdeserum zuzusetzen.

Niedere Temperaturen vermögen nach LAVERAN & MESNILS Versuchen nicht im gleichen Maße die Lebensdauer zu verlängern, dagegen erwies sich auch Trypanosoma Brucei gegen hohe Kältegrade -55° und -191° recht resistent und konnte letztere bis zu 25 Minuten ununterbrochen ohne Schädigung vertragen. Dieselben Autoren fanden, dass höhere Temperaturen, nämlich solche von 44—45° die Trypanosomen rasch abtöten.

Agglomeration: Den gleichen Vorgang wie bei Trypanosoma Lewisi kann man auch bei Trypanosoma Brucei beobachten. Im hängenden Tropfen tritt die Erscheinung oft schon spontan ein, auch hier kommen dann wieder Desagglomerationen zu stande.

Man kann jedoch — wie auch hier LAVERAN & MESNIL fanden, — den Vorgang erzeugen durch Zusatz von Serum bestimmter Tiere, und zwar erhielten sie ihn besonders durch Pferde- und Schweineserum, weniger gut durch Hammelserum.

Eine spezifische Agglomeration geht der Abtötung der Parasiten bei der Einwirkung von Immunsera voraus, wie SCHILLING zuerst fand und MARTINI bestätigen konnte (s. oben).

Kultur: Die Züchtung des Trypanosoma Brucei auf künstlichen Nährböden ist MCNEAL & NOVY gleichfalls gelungen. Es zeigte sich aber, dass die Anpassung des Trypanosoma Brucei an die veränderten Lebensbedingungen viel schwieriger ist als bei Trypanosoma Lewisi, und dass trotz Modifikation des Nährmediums eine große Reihe der Versuche missglücken.

Als bestes Nährmedium empfehlen MCNEAL & NOVY jetzt:

Extrakt von 125 g Rindfleisch in	1000 g Wasser
Agar	20 g
Pepton	20 g
Kochsalz	5 g
Normal Na_2CO_3	10 ccm.

Je ein Volum dieses Agars wird bei Temperatur von 55—60° mit der doppelten Menge defibrinierten Kaninchenblutes gemischt. (Nach unseren Erfahrungen ist es des besseren Erstarrens wegen vorteilhafter 25 g Agar zu nehmen.)

Die Kulturen von Trypanosoma Brucei entwickeln sich im allgemeinen ähnlich wie die von Trypanosoma Lewisi, das Optimum ist 25°; Unterschiede sind:

1. Die Entwicklung geschieht nie so rapid und eine große Zahl der Kulturen geht überhaupt nicht an.

2. Die Kolonien werden nie so zahlreich und im einzelnen nie so groß wie bei Trypanosoma Lewisi.

3. Die Anordnung der Individuen erscheint nicht so regelmäßig wie bei Trypanosoma Lewisi. Es finden sich in den Rosetten stets einige Exemplare mit dem Geißelende nach innen, andere mit dem Geißelende nach außen. (Nach SMEDLEY ist in den jüngsten Kolonien die Geißel stets nach auswärts gerichtet.)

4. Die Bewegung der Einzelindividuen ist stets langsamer, sie selbst enthalten bald Granula, und öfters zwei bis drei große Vakuolen.

Die Lebensdauer der Kolonien ist nicht sehr groß, über 2 Monate sind keine lebenden gesehen worden.

Die Infektiosität der Kolonien ist gleichfalls sehr wechselnd, doch gelingt Infektion mit jüngeren Kulturen meist. Sind die Kulturen ein-

mal gelungen, dann glückt auch meist die Weiterzüchtung in künstlichen Nährmedien, und McNeal & Novy verfügen bereits über ca. 50 Generationen.

Die Bildung von spezifischen Substanzen in der Kultur prüften McNeal & Novy gleichfalls. Nachdem sie Kulturen 5 Tage bei 34° gehalten hatten, um alle Trypanosomen abzutöten, infizierten sie Mäuse intraperitoneal ohne jeden Erfolg.

Bei Meerschweinchen dagegen sahen sie neben einer Allgemeinreaktion (Fieber und Gewichtsabnahme) auch eine lokale in Form einer Ulceration. Die Tiere erholten sich aber wieder. Es spricht dieser Versuch jedoch für das Vorhandensein von Giftstoffen.

Litteratur.

Blandford (s. Kanthack).

Blanchard, Expérience et observations sur la marmotte en hibernation. — Réceptivité a l'égard des trypanosomes. Soc. de Biol., **1903**, p. 1122.

Bradford (s. Plimmer).

Broden, Les infections a trypanosomes au Cong. Bull. de la Soc. d'Études coloniales, Febr. **1904**.

Bruce, Preliminary report on the tsetse-fly disease or Nagana in Zululand (Durban), 1895. — Ders., Further report on the tsetse-fly disease or Nagana. London. Harrison & Sons, 1897.

Brumpt, La maladie désignée sous la nam d'Aino par le Somalis de l'Ogaden etc. C. r. Soc. de Biol., **1904**, t. 1, p. 673.

Durham (s. Kanthack).

Grothusen, Ueber das Vorkommen der Tsetse-(Surra) Krankheit beim Zebra. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1903**, Bd. 7, S. 387.

Halberstädter, Untersuchungen bei exp. Trypanosomenerkrankungen. Centralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 38, S. 525.

Jakimow, Zur Biologie der Trypanosomen. Autoref. Centralbl. f. Bakt. Ref. Sitzungsber. I. Abt. Ref., 1904, Bd. 35, S. 533.

Jakimow (s. Neporojny & Jakimow).

Kanthack, Durham & Blandford, On Nagana or tsetse-fly disease. Proc. Royal Soc., **1898**, vol. 64. — Dasselbe in deutscher Sprache. Hyg. Rundschau, **1898**, Bd. 8, S. 1185.

Koch, Reiseberichte. Berlin, 1898. — Ders., Ein Versuch zur Immunisierung von Rindern gegen Tsetsekrankheit. Beibl. d. Deutsch. Kolonialblattes vom 15. Dez., 1901. — Ders., Ueber Trypanosomenkrankheiten. Deutsch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 47, S. 1705.

Kummer, Ist der Massaiesel immun gegen die Tsetsekrankheit? Tropenpflanzer, **1902**, S. 525.

Laveran, Rapports à l'Académie de Medecine. 30. Juni **1903** und 26. Apr. **1904**. — Ders., Sur l'existence d'une trypanosomiase des équidés dans la Guinée Française. C. r. d. l. Soc. de Biol., **1904**, t. 1, p. 326. — Ders., Note pour servir à l'histoire des Trypanosomes du Soudan anglo-égyptien. Ibid., 1905, t. 1, p. 292.

Laveran & Mesnil, Sur le mode de multiplication du trypanosome du Nagana. C. r. d. l. Soc. de Biol., **1901**, p. 326. — Dies., Sur la nature centrosomique du corpuscule chromatique postérieur des trypanosomes. Ibid., 1901, p. 329. — Dies., Recherches morphologiques et expérimentales sur les trypanosome du Nagana. Ann. de l'Inst. Past., **1902**, p. 1. — Dies., De l'évolution du Nagana et de sa variabilité suivant les espèces animales. Bull. d. l'Acad. de Médec. 3. Juni, **1902**. — Dies., Recherches sur le traitement et la prévention du Nagana. Ann. d. l'Inst. Past., **1902**, p. 785. — Dies., Trypanosomes et trypanosomiases. Paris, **1904**.

Livingstone, Missionary travels and researches in South Africa. London, 1857.

Martini, Ueber die Entwickelung der Tsetseparasiten in Säugetieren. Ztschr. f. Hyg. Inf., **1903**, Bd. 42, S. 341. — Ders., Vergleichende Beobachtungen über Bau und Entwickelung der Tsetse- und Rattentrypanosomen. Festschr. zum 60. Geburtstage v. Robert Koch. Jena, 1903, S. 219. — Ders., Untersuchungen über die Tsetsekrankheit zwecks Immunisierung von Haustieren. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., **1905**, Bd. 50, S. 1.

MAYER, Experimentelle Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. exp. Ther. u. Pathol., 1905, Heft 2.
MESNIL (s. LAVERAN).
MCNEAL (s. NOVY).
NOPOROJNY & JAKIMOW, Ueber einige pathol.-anatomische Veränderungen bei experimentellen Trypanosomosen. Centr. f. Bakt. Sitzungsber. Autoref. I. Abt. Ref., 1904, Bd. 35, S. 467.
NISSLE, Zur Kentnis der Nagana- und Rattentrypanosomen. Hyg. Rundsch., 1904, Nr. 21, S. 1039. — Ders., Beobachtungen am Blute mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Archiv f. Hyg., 1905, Bd. 53.
NOVY & MCNEAL, On the cultivation of Tryp. Brucei. Journ. of. Inf. Diseases, 1904, vol. 1, p. 1. — Dies., The life history of Tryp. Lewisi and Tryp. Brucei Ibid., 1904, vol. 1, p. 517.
OCHMANN, Trypanosomiasis beim Schweine. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1905, Nr. 19.
PLIMMER & BRADFORD, Vorläufige Mitteilung über die Morphologie und Verbreitung in der Tsetsekrankheit gefundenen Parasiten. Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26, Heft 14/15, S. 440.
RENNES, Bull. Soc. centr. méd. vét. 30. Sept., 1903 & 30. April, 1904.
SANDER, Beiträge zur afrikanischen Tsetsekrankheit. Verhandl. des Deutsch. Kolonialkongresses, Berlin, 1902.
SCHILLING, Bericht über die Surrakrankheit der Pferde. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, S. 545. — Ders., Bericht über die Surrakrankheit der Pferde. Ebd., 1902, Bd. 31, S. 452. — Ders., Immunisierung von Rindern gegen die Surrakrankheit. Deutsch. Kolonialbl., 1902, S. 315. — Ders., Bericht über weitere Versuche betr. die Tsetsekrankheit. Ibid., 1902, S. 522. — Ders., Bekämpfung der Surrakrankheit in Togo. Ibid., 1904, Nr. 1, S. 20. — Ders., Ueber die Tsetsekrankheit oder Nagana. Arb. a. dem kaiserl. Gesundheitsamt, 1904, Bd. 21, S. 476. — Ders., Bericht über Untersuchungen betr. Viehkrankheiten im Schutzgebiete Togo, 1903/1904. Deutsches Kolonialblatt, 1905, Heft 10, S. 319. — Ders., Versuche zur Immunisierung gegen Tsetsekrankheit. Ibid., 1905, Heft 12, S. 385.
SMEDLEY, Cultivation of Trypanosomata. Journ. of Hyg., 1905, vol. 5, Nr. 1.
STÄHELIN, Ueber Stoffwechsel und Energieverbrauch bei der Surrakrankheit. Arch. f. Hyg., Bd. 50.
STUHLMANN, Bericht über Land- und Forstwissenschaft in Deutsch-Ost-Afrika, 1902, Bd. 1.
SZEWZYCK, Bull. Soc. centr. méd. vét., t. 10, 1903.
THEILER, Die Tsetsekrankheit. Schweiz. Arch. f. Tierheilk., 1901, Bd. 43.
ZIEMANN, Tsetsekrankheit in Togo. Berl. kl. Wochenschr., 1902, Nr. 40, S. 930. — Ders., Vorläufiger Bericht über das Vorkommen der Tsetsekrankheit im Küstengebiete Kameruns. Dtsche. med. Wochenschr., 1903, Nr. 15 u. 16. — Ders., Beitrag zur Trypanosomenfrage. Centralbl f. Bakt. I. Abt. Orig., 1905, Bd. 38, Heft 3 u. 4.

Surra.

Trypanosoma Evansi (STEEL).

Geschichte und Verbreitung.

Im Jahre 1880 entdeckte EVANS bei dem Studium einer »Surra« benannten Pferdekrankheit im Distrikte Punjàb (Englisch Indien) im Blute der befallenen Tiere Flagellaten, die er als die Erreger ansprach. 1885 konnte STEEL seine Befunde im Bezirk Burma bestätigen und nannte den Erreger zunächst Spirochaeta Evansi, welcher Name, seitdem die Trypanosomennatur desselben erkannt worden, in Trypanosoma Evansi (Steel) abgeändert wurde.

Bald kamen aus allen Gebieten Indiens Berichte über ähnliche Seuchen, vornehmlich unter Pferden und Eseln, aber auch unter Kamelen, Rindern und Elefanten(?) vorkommend, und es hat seitdem die Seuche in ihrer Verbreitung stets zugenommen, so dass sie außer im englischen

Indien im französischen Indochina, den niederländisch-indischen Besitzungen, 1901 auf den Philippinen und 1902 in unheimlicher Ausdehnung auf der Insel Mauritius konstatiert wurde. Die diesbezüglichen Arbeiten sind vornehmlich in einer Reihe eingehender Berichte der von den betreffenden Regierungen eingesetzten Untersucher niedergelegt, die alle den Befund EVANS bestätigen konnten und teilweise selbst experimentelle Beiträge lieferten. Vor allem sind hier die ausführlichen Berichte LINGARDS zu erwähnen.

Dass eine Seuche, die sich so rapid ausdehnte, auch für andere tropische Gegenden bei dem regen Handelsverkehr mit Indien eine große Gefahr bildet, zeigte schon die Infektion der Insel Mauritius, und schon heute deutet manches darauf hin, dass — vorausgesetzt eine wirkliche Verschiedenheit von Surra und Nagana — in Nordafrika echte Surra eingeschleppt ist.

Klinik der Surra.

Der natürlichen Surrainfektion sind vornehmlich ausgesetzt: Pferde, Esel, Kamele, Elefanten (?) (LINGARD) und Hunde; Rinder sind in vielen Gegenden stets ganz verschont geblieben, während anderenorts, so bei der ausgedehnten Epidemie in Mauritius die Seuche von eingeschleppten kranken Rindern gerade ihren Anfang nahm.

Die klinischen Erscheinungen der Surra ähneln sehr denjenigen der Nagana: Remittierendes Fieber, Anämie, zunehmende Abmagerung mit Oedemen, Eiterungen an Augen und Nase.

Beim Pferde ist das erste Symptom Schlappheit. Der Verlauf kann auch hier ein recht wechselnder sein. Der Tod kann schon wenige Tage nach Konstatierung der Parasiten oder erst nach mehreren Monaten eintreten; LINGARD sah Dauer bis zu 110 Tagen; die Inkubation schwankt nach ihm zwischen 4 und 13 Tagen. Manchmal tritt der Tod ohne sichtbare Krankheitszeichen in den ersten Tagen ganz plötzlich ein. — Heilungen beim Pferde scheinen nicht vorzukommen (Fig. 2).

Fig. 2. Temperaturkurve eines surrakranken Pferdes (nach LAVERAN & MESNIL) während der Epidemie auf Mauritius.

Beim Hunde sind gleichfalls zahlreiche Spontaninfektionen beobachtet, das klinische Bild und die Dauer entsprechen ungefähr dem bei Nagana; die Infektion ist stets tödlich.

Bei Kamelen kann die Krankheit 3 Jahre dauern, im Distrikte Punjàb heißt sie sogar direkt Tebersa = 3 Jahre (LINGARD). Dass die Kamelseuchen Nordafrikas zur Surra gehören, erscheint jetzt sicher; diese seien daher hier angeführt:

I. El Debab, eine Trypanosomenkrankheit der Dromedare, ist eine in Algier von ED. & ET. SERGENT beobachtete Seuche bei

Dromedaren. Der Verlauf ist ein ziemlich chronischer und das Hauptsymptom zunehmende Schwäche und Abmagerung, die zum Tode führt. Die Sektion ergiebt im wesentlichen nur eine Milzschwellung. Im Blute der befallenen Tiere fanden sich Trypanosomen, die denen der Nagana und Surra morphologisch und im Tierexperimente durchaus glichen. Neuere Untersuchungen von Ed. & Et. Sergent weisen darauf hin, dass es sich um Surra handelt, und dass die Seuche mit der Mbori genannten einen gemeinsamen Herd hat. Die Ueberträger sind scheinbar keine Glossinen, wahrscheinlich Tabaniden.

II. Mbori, eine Trypanosomenkrankheit der Dromedare des Sudans ist von Cazalbou genauer studiert worden. Mit den gefundenen Trypanosomen konnte dann Laveran weitere Untersuchungen anstellen. Die Krankheit verläuft wie das oben beschriebene El Debab sehr chronisch, unter den gleichen Symptomen wie die Nagana, und auch die Tierversuche Laverans ergaben keine Unterschiede gegenüber der Surra und Nagana. Die Ueberträger scheinen Tabaniden zu sein.

Rinder besitzen eine gewisse Resistenz gegen Surra, wenigstens bleiben sie in einzelnen Gegenden ganz verschont. Die große Seuche auf Mauritius, der die gesamten Haustiere zum Opfer fielen, ist aber zweifellos durch einen Transport kranker indischer Rinder verursacht worden; bei dieser Seuche betrug die Sterblichkeit der befallenen Rinder ca. 25 % gegenüber 100 % bei Pferden (Deixonne, nach Laveran & Mesnil). Die geheilten Rinder werden durch die Erkrankung sehr geschwächt und bleiben noch lange in einem sehr schlechten Ernährungszustande, an dem sie schließlich auch noch zu Grunde gehen können. — Dagegen scheint der indische Büffel nach Lingard und Penning sehr leicht der Erkrankung ausgesetzt.

Der Befund des Trypanosoma Evansi im Verlaufe der spontanen Erkrankung ist nicht so regelmäßig wie der des Trypanosoma Brucei. Während auf der Höhe des Fiebers stets eine größere Zahl Parasiten im Blute zirkuliert, kommen sie während der Remissionen meist gänzlich zum Verschwinden, so dass sie bei längerer Erkrankung oft tagelang mikroskopisch nicht nachweisbar sind; natürlich sind auch hier größere Blutmengen für empfängliche Tiere infektiös.

Außer den der natürlichen Infektion ausgesetzten Tieren gelingt es auch hier eine Reihe von Tieren künstlich zu infizieren mit dem Blute oder den trypanosomenhaltigen Exsudaten kranker Tiere.

Die künstliche Infektion.

Mäuse und Ratten sind sehr leicht zu infizieren; auch hier gelingt es wie bei Nagana ein »Virus fixe« durch viele Passagen zu erzeugen. Der Verlauf gleicht demjenigen der Nagana.

Meerschweinchen sind leicht zu infizieren und zeigen nach Inkubation von etwa einer Woche Trypanosomen im Blute, diese verschwinden aber auch hier wieder aus der Zirkulation. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt nach Laveran & Mesnil 80 Tage, bei einem Minimum von 39 Tagen und einem Maximum von 104 Tagen bis zum Tode; Krankheitserscheinungen bestehen kaum.

Kaninchen zeigen wie bei Nagana nur selten Trypanosomen im zirkulierenden Blute, die Krankheit dauert 3—4 Wochen.

Bei Affen konnte Steel eine Abortivinfektion erzeugen.

Ziegen und Schafe sind sehr wenig empfänglich, ja früher hielt man sie sogar für resistent. Die Infektion geht allerdings meist in Heilung aus, kann aber nach 4—6 Monaten zum Tode führen. Es besteht intermittierendes Fieber, Parasiten sind meist nur durch Tierimpfung nachweisbar.

Bei allen der natürlichen Erkrankung ausgesetzten Tieren ist der Verlauf bei künstlicher Infektion ganz der gleiche wie bei dieser. Bei Vögeln sind Impfungen noch nicht gelungen.

Pathologisch-anatomisch wird außer Milz- und Lymphdrüsenschwellung nichts Charakteristisches beschrieben.

Morphologie des Trypanosoma Evansi.

Morphologisch gleicht das Trypanosoma Evansi — soweit unsere heutige Technik einen Vergleich gestattet — nach Größe, Form und Teilung dem Trypanosoma Brucei so sehr, dass eine Differentialdiagnose nach dem Präparate unmöglich ist.

Laveran & Mesnil glauben allerdings gewisse Differenzen erkannt zu haben, nämlich: 1. größere Schlankheit, 2. längere Geißel, 3. größere Beweglichkeit im hängenden Tropfen. Betreffs letzteren Punktes sei erwähnt, dass Ziemann neuerdings bei einer Seuche unter den Haustieren in Kamerun ein Trypanosoma sah, das äußerst lebhaft beweglich ist, und das er daher Trypanosoma vivax nannte; er hält es aber (der Ueberträger wegen besonders) nicht für unwahrscheinlich, dass es sich um Surra handelt.

Das Verhalten des Trypanosoma Evansi außerhalb des Tierkörpers

gleicht ebenfalls völlig dem der Naganaerreger bezüglich Widerstandsfähigkeit gegen hohe und niedere Temperatur und Lebensdauer.

Agglomeration kann unter ähnlichen Bedingungen wie bei Trypanosoma Brucei zustande kommen; Laveran & Mesnil erhielten mit Ziegenserum die besten Bilder; auch hier liegen die Individuen mit den hinteren Enden zusammen.

Züchtung auf dem McNeal-Novyschen Nährboden gelang Laveran & Mesnil nur in einem Falle und bis zur zweiten Generation.

Die natürliche Uebertragsweise der Surra.

Auch hier waren die Eingeborenen Indiens schon frühzeitig der Ansicht, daß Fliegen die Ueberträger der Surra seien; Evans schloss sich dieser Möglichkeit an. Die von den Eingeborenen beschuldigten Fliegen waren Tabaniden. Rogers war der erste, der durch eingehende Untersuchung diese Annahme bestätigen konnte, indem er »horse flies« (höchst wahrscheinlich Tabaniden) durch Stiche kleine Tiere infizieren ließ, nachdem sie an Surratieren gesogen hatten, er sprach schon damals die ja jetzt auch für die Nagana so bedeutungsvolle Ansicht aus, dass scheinbar gesunde Rinder die Parasiten beherbergten und so den Fliegen Infektionsstoff lieferten. — Andere Beobachter konnten gleichfalls einen Zusammenhang mit Fliegen bestätigen, um so mehr als die zunehmende Ausbreitung der Seuchen sehr mit einer Ueberhandnahme der Fliegen zusammenzuhängen schien.

SCHAT machte auf Java Stomoxys calcitrans auf Grund eigener Untersuchungen, DEIXONNE auf Mauritius (nach LAVERAN & MESNIL) gleichfalls Stomoxysarten verantwortlich.

Seitdem sind aber auch einige Fälle bekannt gegeben worden, wo Tiere durch den Genuss des Fleisches kranker Tiere oder durch den Biss infizierter Tiere (z. B. einer Hyäne nach LINGARD) infiziert worden. Dies schließt natürlich eine Uebertragung durch Fliegen nicht aus, zumal ja in solchen Fällen nie mit Sicherheit zu entscheiden sein wird, ob nicht die Infektion doch durch Fliegen (z. B. auf der Jagd) erfolgt ist.

Es sind also Tabanus- und Stomoxysarten (Tabanus tropicus und Stomoxys calcitrans) die wahrscheinlich die Verbreitung der Surra veranlassen. Es sei bemerkt, dass in Indien, gerade in den befallenen Gegenden, Glossinaarten gänzlich unbekannt sind.

Die Frage der Identität von Surra und Nagana

ist noch nicht gelöst. Auf der Seite der Forscher, die sie für streng verschieden halten, stehen LAVERAN & MESNIL, auf der anderen Seite KOCH.

KOCH sprach sich schon 1897 dafür aus, dass beide Krankheiten identisch sein möchten und hat diesen Standpunkt bis in die jüngste Zeit vertreten. Als Hauptbeweis führt er die unbeständigen Eigenschaften der Trypanosomen seiner zweiten Gruppe (s. Kapitel Morphologie und Einteilung) an, die vollauf die für die Verschiedenheit früher angeführte Resistenz der indischen Rinder erklären würde, zumal da ja anderenorts eine solche nicht bestand (Mauritius).

LAVERAN & MESNIL glaubten experimentell den Nachweis der Verschiedenheit erbracht zu haben, indem sie gegen Nagana immunisierte Ziegen mit Surra infizieren konnten. Gegen dies Experiment erhebt KOCH den Einwand, dass 1. Ziegen überhaupt ziemlich refraktär gegen Nagana und Surra seien (was allerdings in einzelnen Gegenden nicht der Fall ist [ZIEMANN]), dass 2. bei diesen Tieren die Parasiten stets sehr spärlich seien.

Unseres Erachtens wäre ein Hauptbeweis für eine Differenz der beiden Arten, wenn es sich bestätigen sollte, dass Surra nur durch Tabanus und Stomoxys, Tsetse nur durch Glossina übertragen würde; das Gegenteil würde dagegen für eine Gleichheit nichts beweisen, da ja die drei differenten Malariaarten alle nur durch Anopheles maculipennis übertragen werden, wie ZIEMANN ausdrücklich betont.

Betreffs therapeutischer Maßnahmen gegen Surra vgl. das Kapitel: Therapeutische Versuche bei Trypanosomenkrankheiten.

Litteratur.

CAROUGEAU, Note relative à l'existence du trypanosome en Indo-Chine. Bull. d. l. Soc. Centr. de méd. vét., Série 8, 1901, 23. Mai, Fol. 8, Nr. 12, p. 295.

CARTER, Scient. Memoirs by medical officers of India. Calcutta 1887—88.

CLEGG (s. MUSGRAVE).

CROOKSHANK, Flagellated Protozoa in the blood of diseased and apparently healthy animals. Journ of the Royal Microsc. Soc., Dec. 1886.

DE DOES, Bijdrage tot de kennis der trypanosomen-ziekte. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie, 1901, Deel 41, 1, p. 1.

EVANS, Report on Surra. Publ. by the Punjab Government, Military Departement 3. Dec. 1880. — Ders., On a horse-disease in India, known as »Surra«. Veter. Journ. London 1880, vol. 13.

Kinyom (s. Smith).
Laveran, Sur l'épizootie de Surra, qui a regnée en 1902 a l'île de Maurice. Bull. de l'Acad. de Méd., 1902, 28. Oct., p. 361.
Laveran & Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris 1904.
Lingard, Report on horse-surra. Bombay 1893, vol. 1. — Ders., Report on surra in equines etc. Bombay 1899.
Maus, A new epidemic disease owning horses in the Philippine Islands. — The equine »Calcutura« of the Philippines. Monthly report of the Board of Health for the Philippine Islands. 1901, Sept.
Mesnil (s. Laveran).
Musgrave & Clegg, Trypanosoma and Trypanosomiasis with spec. reference to Surra in the Philippine Islands. Report of the Interior Biological Laboratory of Manila, 1903, No. 5.
Nockolds, Surra in the Philippines. Americ. Veter. Review, 1901, vol. 25, No. 9, Dec., p. 743.
Penning, Over het voorkomen van anaemia pernic. infectiosa of Surra under de paarden in Nederl. Indie. Veeartsenijkund. Bladen voor Nederl. Indie. 1899, Deel 12, p. 123. — Ders., Verdere waarnemingen betreffende Surra in Nederl. Ind. Ibid., 1900, Deel 13, 1.
Rogers, The transmission of the Trypanosoma Evansi by horse-flies etc. Proceed. Royal Soc. London, 14. Febr. 1901, vol. 68, p. 163.
Salmon & Stiles, Emergancy report on Surra. Bureau of animal Industry U. S. Departm. of Agricult. Washington Bullet. 42, 1902.
Schat, Mitteilungen über Surra und Untersuchungen darüber. Arch. f. Javazuckerindustr., 1901, Lfg. 5.
Sergent, Edm. & Et., Note préliminaire sur une trypanosomiase des dromadaires d'Algérie. Soc. de Biol., 1904, t. 1, p. 120, 914. — Dies., Trypanosomiase des dromadaires de l'Afrique du Nord. Ann. de l'Inst. Past., 1905, t. 18, p. 17.
Smith & Kinyom, A preliminary note on a parasite disease of horses. Patholog. Laboratory Manila, 1901.
Steel, Report on his investigations into an obscure and fatale disease among transport mules in Brit. Burma, 1885. — Ders., On relapsing fever of equines. Veter. Journal. London, 1886, vol. 22.
Stiles (s. Salmon).
Vassal, Sur la surra de Maurice. Journ. offic. Madagascar. 27, 1903, Juni.
Vrijburg, Surra. Veeartsenijkund. Bladen voor Nederl. Indie., 1900, Deel 14, p. 153. — Surra. Ibid., 1902, Deel 14, 3, p. 207.
Ziemann, Beitrag zur Trypanosomenfrage. Centralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 38, Heft 3 u. 4.

Mal de Caderas.

Flagellose parésiante des Equidés Sud-Americains.

Trypanosoma equinum (Voges).

Unter dem Namen Mal de Caderas war schon ziemlich lange eine Pferdeseuche in Argentinien bekannt, die von Rebourgeon (1889) und Lecler (1899) genauer beschrieben wurde (cit. nach Voges).

Elmassian verdanken wir die Entdeckung des Erregers, eines Trypanosoma, die von Voges bestätigt werden konnte, der es Trypanosoma equina nannte. Seitdem wird der Erreger mit dem verbesserten Vogesschen Namen Trypanosoma equinum, oder wie die meisten anderen Trypanosomen nach dem Entdecker Trypanosoma Elmassiani genannt.

Klinik.

Das Mal de Caderas ist eine in Argentinien, Uruguay, Paraguay, Bolivien, Brasilien und Chile (?) beobachtete Seuche der Equiden und zwar ausschließlich der Pferde.

Das klinische Bild ist nach Elmassian & Migone gewöhnlich ungefähr folgendes:

Die erste Erscheinung ist eine rapide Abmagerung; manchmal wird das Tier in diesen ersten Tagen kurzatmig, keucht mit gesenktem Kopfe und stierem Blick; in diesem Zustande hat es Fieber bis 42°, aber dies Bild kann rasch schwinden und erst nach einigen Tagen zeigen sich die eigentlichen Krankheitssymptome: Die Bewegung der hinteren Körperhälfte wird träge, der Gang zögernd; ein leichtes Zittern bei Beginn des Gehens tritt auf. Rasch nehmen diese Erscheinungen zu; das Tier schleift die Hufe beim Gehen, es wankt mit der hinteren Körperhälfte hin und her. Im späteren Stadium wird das freie Aufrechtstehen unmöglich, das Tier sucht sich seitlich anzulehnen, findet es keinen Halt, so fällt es zu Boden. Die Nahrungsaufnahme ist dabei gut. Trotzdem verfällt das Tier mehr und mehr, die Lähmungen nehmen zu und im Coma, das einige Stunden bis 2—3 Tage dauern kann, tritt der Tod ein. Heilungen scheinen kaum vorzukommen; ELMASSIAN sah keine.

Das Fieber hat ausgesprochenen remittierenden Charakter, geht aber bald nicht unter 38° herunter; die Remissionen treten morgens ein, abends ist die Temperatur dann am höchsten; dieser Typus tritt täglich auf.

Albuminurie und Hämoglobinurie ist sehr häufig; in den ersten Tagen ist der Urin oft trüb, ölig oder milchig aussehend. An der Haut finden sich manchmal kleine Erosionen.

Oedeme, wie bei den anderen Trypanosomenkrankheiten sind sehr selten, höchstens am Bauche beobachtet. Dagegen können Infiltrationen der Gelenke auftreten, die aber sehr flüchtig sind. Blepharitis, Conjunctivitis und diffuse Keratitis kommen vor. — Diarrhöen sind häufig und besonders zuletzt treten Sphinkterenstörungen ein. Es besteht eine Abnahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes.

Die Dauer dieser Form schwankt zwischen 8 Tagen und 1—2 Monaten. Es gibt aber eine noch viel chronischere Form, die Baacy-poy (Baacy-poucu, Pirou-poucou = langsame Abmagerung) genannt wird und bei der oft monatelang außer einer rapiden Abmagerung keine Erscheinungen auftreten, aber auch hier besteht remittierendes Fieber, das selten über 39° steigt. Später gehen die Tiere dann unter den typischen oben geschilderten Erscheinungen zu Grunde.

Interessant ist, dass letztere Form nicht etwa einzelne Tiere befällt, sondern dass oft alle Tiere in einer Gegend an dieser Form erkranken. Es sei hier schon erwähnt, dass das Virus dieser chronischen Form bei künstlicher Infektion sich ebenso virulent zeigt, wie das der anderen Form; dass also doch noch ein anderer Faktor mitspielen muß. Außer Pferden sind auch Maulesel und Esel der Infektion ausgesetzt, doch sind Epidemien unter diesen nur ganz selten beobachtet.

Das Trypanosoma equinum (VOGES) s. Elmassiani

findet sich im Blute der befallenen Tiere; es ist nie so zahlreich darin, wie der Naganaparasit und verschwindet zeitweise, so besonders, wenn die Temperatur 41° übersteigt, ganz aus dem Blute, d. h. kann nur durch Tierimpfungen nachgewiesen werden.

Das Trypanosoma Elmassiani ist ca. 20—25 μ lang, 2—4 μ breit; entspricht in der Größe also ungefähr dem Naganaparasiten. Es unterscheidet sich von diesem und dem Surraparasiten besonders durch die Kleinheit des Centrosoms. LIGNIÈRE war der erste, dem dies auffiel, d. h. er konnte es nicht darstellen, ELMASSIAN & MIGONE konnten

es wohl sehen, aber mit ihrer Methode nicht färben. Es bestätigt sich, dass selbst bei intensiver Giemsafärbung das Centrosom der Caderasparasiten auffallend klein, rund und sehr hellrot gegenüber dem violetten Ton anderer Centrosomen sich darstellt. Ob zur Differentialdiagnose ein solcher Befund sicher zu verwerten ist, sei dahingestellt. Die Vermehrung geschieht durch Längsteilung, meist zweiteilig; doch kommen vereinzelt auch Drei- selbst Vierteilungen, aber immer nach dem Schema der Längsteilung vor.

Künstliche Infektion mit Trypanosoma equinum.

Es gelingt mit infiziertem Blute Pferde an Mal de Caderas krank zu machen; die Inkubation beträgt ungefähr eine Woche, die Dauer der Erkrankung schwankt nach Versuchen Lignières zwischen 34 und 134 Tagen.

Mäuse sind sehr empfänglich, sie starben in den Versuchen von Voges in 12—14 Tagen, denen von Elmassian in 5—8—12 Tagen. Nach einer großen Anzahl von Mäusepassagen sterben unsere weißen Mäuse am 6.—9. Tage.

Ratten erliegen gleichfalls der Infektion sehr rasch (7—10 Tage in unseren Passagen), nach Voges sollen grauen Ratten manchmal genesen.

Kaninchen widerstehen länger der Infektion, nach Voges 1—3 Monate, nach Laveran & Mesnil 33—46 Tage; bei intermittierendem Fieber und spärlichem Parasitenbefunde treten Conjunctivitis, Oedeme an Genitalien mit Entzündungen auf.

Hunde sterben unter starker Abmagerung, häufig mit Conjunctivitis, Oedemen am Scrotum nach 2—3 Monaten.

Meerschweinchen widerstehen der Infektion oft sehr lange, nach Laveran & Mesnil bis zu 120 Tagen; Voges sah sogar bei ca. einem Drittel seiner Tiere Heilung. Parasiten sind stets nur sehr spärlich nachweisbar, Krankheitserscheinungen bestehen kaum.

Katzen und Affen sind gleichfalls empfänglich.

Hydrochoerus capibara (Carpincho), ein Nager, der mit der Verbreitung der Krankheit von Elmassian & Migone in Beziehung gebracht wird, starb 1—2 Monate nach der Infektion.

Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen sind sehr widerstandsfähig gegen das Virus. Rinder hielt Voges z. B. für ganz unempfänglich, Schafe und Ziegen sah er nach einigen Monaten sterben. Laveran & Mesnil fanden, dass alle diese Tiere infiziert werden können, dass in ihrem Blute mehrere Monate Parasiten nachweisbar, besonders durch Impfung von Mäusen, dass sie aber meistens die Krankheit überstehen.

Bei Hühnern, Enten & Putern will Voges tödliche Infektion beobachtet haben, andere konnten dies nicht bestätigen.

Pathologische Anatomie.

Bei Pferden, die Spontaninfektion erlegen sind, fanden Elmassian & Migone: Häufig ein serofibrinöses Exsudat in der Bauchhöhle, der Pleura und dem Perikard und manchmal in den Gelenkhöhlen. Leber, Milz, Pankreas und Lymphdrüsen sind meist vergrößert, insbesondere die Milz. Sehr konstant sind schwere Veränderungen der Nieren, bestehend in diffuser, interstitieller hämorrhagischer Nephritis, zusammen

mit akuten oder chronischen parenchymatösen Veränderungen, je nach der Dauer der Erkrankung.

Auch bei allen anderen der Spontaninfektion erliegenden Tieren ist der Milztumor der konstanteste Befund. Bei Hunden fand der eine von uns (MAYER) öfters während der Erkrankung eine sehr ausgeprägte Lipämie, die aber nach quantitativer Untersuchung nicht auf einer Vermehrung des Blutfettes beruhte, sondern wohl nur auf der Form, in der das Fett im Blute kreiste.

Das **Verhalten des Trypanosoma equinum außerhalb des Tierkörpers** bietet nichts Besonderes gegenüber dem Nagana- und Surraparasiten. Mit Hühnerblut vermischt hielt sich das Trypanosoma equinum in Versuchen LIGNIÈRES bis zu 11 Tagen lebend, derselbe Forscher erhielt mit normalem Schweine-, Pferde-, Schaf- und Kaninchenserum gute Agglomeration. Die Kultur ist bis jetzt nicht gelungen.

Natürlicher Uebertragungsmodus des Mal de Caderas.

Die natürliche Uebertragungsweise des Mal de Caderas ist noch nicht ermittelt. Auch hier werden einzelne Stechfliegen verantwortlich gemacht. Nach SIVORI & LECLER und VOGES kommen Mosca brava (Stomoxys calcitrans und nebulosa?) und Tabaniden in Betracht, die in den befallenen Gegenden sehr häufig sind. Dem widersprechen Beobachtungen von LIGNIÈRES und ELMASSIAN & MIGONE, wonach selbst in benachbarten Hürden trotz zahlreicher Stechfliegen keine Uebertragung von der verseuchten auf die unverseuchte stattfand. ELMASSIAN & MIGONE glaubten früher schon, dass ein Nagetier Hydrochoerus capibara (Carpincho) mit der Infektion in Zusammenhang stände; es kommt stets zahlreich an den Flussufern der befallenen Gegenden vor. Neuerdings beschreiben sie Fälle, wo bei der Jagd stets Hunde, die von dem Fleische dieser Tiere fraßen, erkrankten, und bald darauf brach auch eine Pferdeseuche aus. Sie vermuten, dass die Carpinchos vielleicht an einer latenten Trypanosomiasis leiden, die lange bestehen kann, bis sie plötzlich akut wird. Blutuntersuchungen scheinen nicht gemacht zu sein. Die Frage, wie von diesen Carpinchos die Seuche auf die Pferde übertragen wird, lassen die Forscher offen.

Da geflügelte Insekten scheinbar nicht in Betracht kommen, ist es gar nicht unwahrscheinlich, dass vielleicht Zekken die Ueberträger sind, dafür spräche ja das Beschränktbleiben auf einzelne Hürden, sobald die Pferde voneinander getrennt sind.

Aktive und passive Immunität durch Trypanosoma equinum.

Tiere, die eine Infektion mit Mal de Caderas überstanden haben, erlangen eine aktive Immunität hiergegen, es sind dies Schafe, Ziegen, Schweine und Rinder; wiederholten neuen Injektionen widerstehen sie. VOGES hat ein Rind innerhalb $1^1/_2$ Jahren häufig infiziert, ohne eine Wirkung.

Das Serum dieser oben genannten Tiere enthält während einiger Zeit im Verlauf der Infektion Schutzstoffe, allerdings nur in geringem Grade.

LAVERAN & MESNIL fanden bezüglich dieser Immunsera folgendes: Das Serum einer infizierten Ziege vermochte 3 Monate nach der In-

fektion in einer Dosis von 1 ccm mit trypanosomenhaltigem Blute gemischt, die Infektion zu verhindern. Später verlor das Serum diese Eigenschaft wieder (beim Ablauf der Infektion und nach der Heilung).

Aehnlich verhielt sich das Serum eines Schafes, das nach 1 Monat in Dosis von 2 ccm, nach 2 Monaten — beim Tode des Schafes — in Dosis von 1 ccm eine Maus gegen gleichzeitige Infektion schützte.

Litteratur.

Elmassian, Mal de Caderas. Conférence faite au Conseil d'Hygiene Assunçion, 19. Mai 1901. — Ders., Anales de la Univ. Naçional Assunçion, t. 1, No. 1.
Elmassian & Migone, Sur le Mal de Caderas. Ann. de l'Inst. Past., 1903, t. 17, p. 241. — Dies., Sur le Mal de Caderas. Ibid., 1904, t. 18, p. 587.
Laveran & Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiasis. Paris 1904.
Lecler (s. Sivori).
Lignières, Contribution à l'étude du mal de Caderas. Revista de la sociedad medica argentina, 1902, t. 10, p. 481 et Bullet. et Mém. Soc. centr. méd. et vét., 1903, série 8, t. 10.
Mayer, Martin, Experimentelle Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Z. f. experim. Therap. u. Pathol., 1905, Bd. 1.
Mesnil (s. Laveran). — Migone (s. Elmassian).
Sivori & Lecler, Le surra americana ou mal de Caderas. Buenos Aires 1902.
Voges, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, 3. Okt. — Ders., Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 34.

Dourine, Beschälseuche, Zuchtlähme.

Trypanosoma equiperdum (Doflein).

Die ersten Nachrichten über die Beschälseuche der Pferde stammen nach Friedberger & Fröhner aus dem Jahre 1796, in welchem Jahre sie Ammon in Trakehnen beobachtete. 1817 folgte dann eine große Epidemie im Hannoverschen Landgestüte Celle. Nach Nocard & Leclainche wurde die Seuche in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts unter den Equiden Europas eine weit verbreitete und richtete damals in Deutschland, Spanien, Schweiz, Oesterreich-Ungarn, Russland und Türkei Verheerungen an. Die Infektion kam offenbar durch direkte Uebertragung während des Coitus zustande. Während die Seuche jetzt in fast all diesen Ländern ausgerottet ist und nur noch vereinzelt in Spanien, den Donauländern, Türkei und südrussischen Provinzen beobachtet wird, ist sie im letzten Jahrzehnt besonders an der nordafrikanischen Küste, sowie in Kleinasien und Persien vielfach beobachtet worden. Inzwischen ist die Seuche in Nordamerika eingeschleppt worden (Salmon), und auch auf Java ist eine ausgedehnte Epidemie beschrieben (de Does).

1894 fand Rouget bei dourinekranken Pferden ein Trypanosoma. Der Trypanosomastamm ging ihm 1896 verloren, und 1899 fanden dann Schneider & Buffard wieder in Algier in Dourinefällen Trypanosomen. Den Arbeiten dieser drei Forscher verdanken wir unsere heutigen Kenntnisse über die Dourine und ihre Erreger vornehmlich, und ihren Schilderungen folgen wir auch im folgenden.

Klinik der Dourine.

Die gewöhnliche Verlaufsform ist eine chronische, und zwar unterscheiden Schneider & Buffard drei Stadien, deren Characteristica nach ihrer und Friedberger & Fröhners Beschreibung folgende sind:

1. Stadium der Oedeme.

Beim Hengst treten 11—20 Tage nach dem verdächtigen Coitus Oedeme am unteren Rande des Schlauches auf, die sich langsam auf den Hodensack und die Inguinalgegend ausbreiten, seltener auch auf die untere Bauchfläche. Die Oedeme sind meist kalt und schmerzlos. Auch der Penis zeigt Infiltrationen und ist meist halb erigiert; die Leistendrüsen sind geschwollen. Die Symptome sind bald einseitig, bald doppelseitig.

Bei der Stute besteht Vulvaschwellung, die oft sehr ausgedehnt ist; die Scheidenschleimhaut ist fleckig gerötet und geschwollen und secerniert schleimigen Ausfluss.

Während die Fresslust in diesem Stadium ungestört ist, besteht etwas Fieber von 38—39°. Der Geschlechtstrieb ist in diesem Stadium

Fig. 3. Dourine A. Fieberkurve eines Pferdes während des 1. Monates nach der Infektion. B. Fieberkurve eines Esels während des 1. Monates nach der Infektion. (Nach NOCARD-VALLÉE.)

bei beiden Geschlechtern stark erhöht, ein Umstand, der natürlich zur weiteren Verbreitung viel beiträgt (Fig. 3).

Nach einem Monat ca. sind die Schwellungen zurückgebildet und bestehen nur noch in beschränktem Maße an den Genitalien selbst. Die Nieren sind auf Druck schmerzhaft. Das Tier beginnt abzumagern und wird leicht kurzatmig.

2. Stadium der Quaddeln (»Plaques«).

Diese Quaddeln beginnen nach SCHNEIDER & BUFFARD ca. 40 bis 45 Tage nach dem verdächtigen Coitus.

Die Quaddeln sind meist scharf zirkumskripte, markstück- bis handtellergroße, flach erhabene, rundliche bis fingerdicke Flecken oder Platten, sog. »Thalerflecken«. »Sie stellen eine seröse Infiltration des Papillarkörpers im Bereiche einer kleinen Hautarterie dar und sind offenbar vasoneurotischen Ursprunges« (FRIEDBERGER & FRÖHNER). Manchmal sind die Stellen ödematös und können dann auch secernieren. Die

einzelnen Plaques entstehen oft sehr rasch und können ebenso plötzlich verschwinden. Meist bestehen sie jedoch ein bis mehrere Wochen, wobei sie allmählich konsistenter werden. Währenddessen schreitet die Abmagerung rapid fort, der Gang wird mühsam, besonders mit den Hinterbeinen, an denen Gelenkschwellungen nicht selten sind. Die Schwellung der Inguinaldrüsen hat bedeutend zugenommen, es kann dabei zu Abszessen kommen.

Die Fresslust ist weiter ungestört, die Temperatur steigt bis 39° mit geringen Morgenremissionen.

3. Stadium der Lähmung und schweren Anämie.

Mit zunehmender Abmagerung, namentlich in der Hinterhand oft bis zum Skelett, werden die Schleimhäute stark anämisch. Die Haut neigt zu Abszessbildungen, auch Conjunctivitis und Keratitis kann auftreten. Bei Versuchen, sich zu erheben, kommen leicht Knochenbrüche vor. Auch die Urinsekretion macht Schwierigkeiten. Dabei entwickelt sich, von der Hinterhand ausgehend, bald eine völlige Lähmung, die ein Erheben unmöglich macht, auch die Sensibilität ist bedeutend herabgesetzt; bei anderen Tieren besteht wieder eine gewisse Hyperästhesie, namentlich intensiver Juckreiz, andere zeigen wieder lokale Lähmungserscheinungen, so besonders an Ohren, Lippen und Augen.

Die Krankheit dauert meist ½—1 Jahr, kann sich aber 2—4 Jahre hinziehen; in seltenen Fällen ist auch ein ganz akuter Verlauf in wenigen Tagen beobachtet. Heilungen scheinen sehr selten zu sein; Schneider & Buffard sahen nur zwei Fälle.

Ueber eine Infektion des Menschen mit Dourine durch Uebertragung von einer kranken Stute berichten Bergeret und Bonin in Lyon. méd., 1905, t. 104, p. 622 (die Originalarbeit war uns noch nicht zugänglich).

Die wichtigsten pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Die Lymphdrüsen, und zwar besonders der Genitalgegend, sind geschwollen und pigmentiert und in käsigem Zerfall. Die Hoden enthalten käsige Herde, das Bindegewebe der Nebenhoden und Samenstränge ist oft gelb sulzig infiltriert. Seröse Exsudate in Pleura- und Perikardhöhle sind häufig, desgleichen hypostatische Pneumonien.

Von seiten des Nervensystems bestehen ganz charakteristische Veränderungen im Rückenmark. Im unteren Lumbalmark finden sich oft zahlreiche, rote Erweichungsherde; die nervösen Elemente dieser Stellen zeigen hochgradige, degenerative Veränderungen (v. Tannhofer nach Friedberger & Fröhner). Dem gegenüber stellt neuerdings Marek neuritische Veränderungen der peripheren Nerven, namentlich des N. ischiadicus, peroneus, tibialis und cruralis in den Vordergrund, und benennt sogar danach die Seuche als Polyneuritis infectiosa equorum.

Die natürliche Uebertragung.

Zweifellos wird die Krankheit in den meisten Fällen durch den Coitus direkt übertragen. Ob aber nicht etwa außerdem eine Uebertragung durch stechende Insekten, wie bei anderen Trypanosomenkrankheiten, vorkommt, ist noch nicht bewiesen, aber durchaus nicht auszuschließen.

Das Trypanosoma equiperdum

findet sich bei den befallenen Tieren, jedoch ist nach Schneider & Buffard seine Auffindung recht schwierig. Man findet es besonders im Blute, das an der Basis der Plaques und Oedeme entnommen wird. Daraus schließen Schneider & Buffard, dass diese vielleicht die Resultate von Embolien sind, verursacht durch Verstopfung von Kapillaren durch Parasiten. (Pathologisch-anatomische Studien wären hier sehr wünschenswert.) Besonders kurz nach Entstehen der Plaques gelingt es am leichtesten, die Parasiten zu finden.

Das Trypanosoma equiperdum ist morphologisch mit Sicherheit vom Nagana- und Surraparasit kaum zu unterscheiden. Laveran & Mesnil betonen einige Punkte, die dafür charakteristisch sind:

1. Das Protoplasma färbt sich ziemlich (bei Pferd und Hund) gleichmäßig, etwas weniger intensiv als die anderen pathogenen Trypanosomen; es enthält niemals Granula.

2. Das Hinterende erscheint im Präparate manchmal in verschiedenster Form, oftmals gespalten. Laveran & Mesnil glauben, dass dies von seiner leichten Kontraktilität herrühre.

Die Länge beträgt 25—28 μ; eine Vakuole kann öfters gesehen werden, ist aber wohl Kunstprodukt.

Die Teilung ist gewöhnlich Längsteilung, wie bei Trypanosoma Brucei, doch wollen Rabinowitsch & Kempner auch multiple Teilung gesehen haben.

Im Mäuseblute sahen Laveran & Mesnil zahlreiche Granula in den Trypanosomen.

Künstliche Infektion.

Mit trypanosomenhaltigem Materiale gelingt es, Tiere künstlich zu infizieren, und zwar subkutan, intravenös, intercerebral und durch Auftropfen auf die Schleimhäute.

Es ist das Trypanosoma equiperdum das erste Trypanosoma, bei dem eine Infektion durch aktives Durchdringen der Schleimhäute bei dem natürlichen Infektionsmodus wahrscheinlich erschien und durch Experimente bestätigt wurde.

Rouget infizierte Kaninchen, indem er das Material in den unteren Conjunctivalsack einbrachte. Schneider & Buffard infizierten Hündinnen durch Injektion in die Vagina, und von diesen Hündinnen wieder zwei Hunde durch Coitus; in ähnlicher Weise konnten sie ein weibliches Kaninchen durch Coitus mit einem Bock, der durch Subkutanimpfung infiziert war, krank machen.

Das Virus sitzt auch in den erkrankten Teilen des Rückenmarks, wenigstens konnten Schneider & Buffard durch Einverleibung von solchem Infektion erzielten.

Die künstliche Infektion bei Pferden und Eseln nimmt ungefähr den gleichen Verlauf wie die natürliche.

Hunde sind sehr empfänglich. Die Erscheinungen erinnern sehr an den Verlauf beim Pferde. Fieber, Schwellung, Oedeme der Genitalien, Plaques der Haut, Conjunctivitis, starke Abmagerung sind die Hauptsymptome der in etwas mehr als 1 Monat meist mit plötzlichem Tode endenden Erkrankung.

Kaninchen sind zu Beobachtungen des Virus am geeignetsten und bieten ein eigentümliches Krankheitsbild. Die Oedeme beherrschen vor

allem das Bild und zwar sind, nach Rouget, Oedeme der Ohren, besonders an der Basis, sehr charakteristisch, dann treten Oedeme der Genitalien, der Extremitäten auf, das Fell wird struppig, die Haut neigt zu Exkoriationen. Eitrige Conjunctivitis ist nicht selten. Es besteht Fieber zwischen 39 und 40°; der Tod erfolgt in 1—3—4 Monaten nach allgemeiner Abmagerung. Die Sektion ergiebt Hypertrophie der Lymphdrüsen, Leber und Milz, seröses Exsudat der Bauchhöhle.

Mäuse und Ratten. Das Verhalten dieser Tiere hat zu manchen Zweifeln Anlass gegeben, und eine Zeit lang glaubte man sogar, dass Rouget nicht das richtige Virus in Händen gehabt habe. Rouget konnte nämlich mit seinem Stamme mit kleinsten Mengen subkutan und intraperitoneal eine Infektion erzeugen, die bei Mäusen in 5—11, bei weißen Ratten in ca. 15 Tagen tödlich verlief. Bei der Sektion waren besonders Lymphdrüsen, Milz und Leber geschwollen. Die Parasiten erschienen nach ca. 3 Tagen im Blute, und zwar meist sehr zahlreich, bis zum Tode zunehmend.

Wilde Ratten waren weniger empfänglich; von 30 gefangenen starben sieben, 14 machten eine leichte Infektion durch und 9 erkrankten gar nicht.

Nocards Stamm dagegen war für Mäuse nicht infektiös, während er ihn für weiße Ratten schließlich infektiös anzüchten konnte. Schneider & Buffard selbst konnten mit ihren Stämmen keine Mäuse und Ratten töten. Rabinowitsch & Kempner konnten ihren Stamm (von Schneider & Buffard) für weiße Ratten virulent machen, neuerdings hat Halberstädter mit demselben Stamme bei Mäusen tödliche Infektion (innerhalb 4—6 Tagen) erzielt.

Rouget hatte die Widersprüche zwischen seinen und Nocards Experimenten dadurch zu erklären gesucht, dass er eine Kaninchenpassage eingeschaltet hatte; Nocard konnte aber auch bei dieser Versuchsanordnung nur eine Maus von 20 krank machen (er tötete sie schwerkrank). Neuerdings konnte Rouget seine Versuche wiederholen und bestätigen.

Die Widersprüche lassen sich wohl durch eine große Schwankung der Virulenz der Erreger erklären, und es wäre eine dankbare Aufgabe gerade bei dieser Seuche Versuche im großen, wie sie bei Nagana so oft gemacht sind, anzustellen über Virulenzsteigerung und Abschwächung durch verschiedene Passagen.

Affen, Schafe, Ziegen und Rinder sind nach den bisherigen Versuchen refraktär gegen das Virus.

Die Frage der Spezifität des Trypanosoma equiperdum und der dadurch erregten Seuche gegenüber Surra und Nagana darf heute ganz bestimmt bejaht werden. Wenn auch der Verlauf in einzelnen Fällen sich dem jener beiden Seuchen nähert, so sprechen doch für seine Spezifität:

1. der eigentümliche natürliche Infektionsmodus,

2. das Krankheitsbild, besonders die Erkrankung des Zentralnervensystems,

3. sein Verhalten im Tierversuche,

4. Versuche von Nocard, der Hunde gegen Dourine immunisierte und dann mit Trypanosoma Brucei töten konnte.

Nach all diesem müssen wir eine Spezifität des Trypanosoma equiperdum annehmen.

Immunität bei Dourine.

Nach Versuchen NOCARDS gewinnen Tiere, die der Krankheit nicht erliegen, eine aktive Immunität. Hunden konnte er in solchen Fällen selbst enorme Dosen parasitenreichen Virus injizieren, ohne dass sie durch ein geringes Krankheitszeichen reagierten.

Ueber eine lokale aktive Immunität berichten SCHNEIDER & BUFFARD: Tiere in vorgeschrittenem Stadium der Krankheit bekamen bei frischer Inokulation keine neuen lokalen Erscheinungen mehr.

Serotherapeutische Versuche: Hier liegen nur Versuche von ROUGET vor mit Serum von Tieren, die im letzten Stadium der Erkrankung waren (Kaninchen).

Bei gleichzeitiger Einverleibung von $\frac{1}{3}$ ccm dieses Serums, teils im Reagensglase mit Trypanosomen gemischt, teils mit solchen getrennt injiziert, konnte er in sieben Fällen ein Erkranken von Mäusen verhindern. Einzelne Trypanosomen konnten bei diesen jedoch wiederholt nachgewiesen werden. Bei einer großen Zahl anderer Mäuse konnte durch diese Versuchsanordnung nur die Dauer des Lebens verlängert werden (17—23 Tage).

Nachträgliche Injektion dieses Serums — nach Erscheinen der Trypanosomen im Blute — war ohne Wirkung.

Von anderen Sera waren nach ROUGET solche refraktärer Tiere: Tauben, Hühner, Meerschweinchen, selbst nach Impfung mit großen Dosen Virus, wirkungslos.

RABINOWITSCH & KEMPNER haben bei Dourine mikrobizide Wirkung normalen Menschenserums und Serum von gegen Trypanosoma Lewisi aktiv immunisierten weißen und passiv immunisierten grauen Ratten gesehen; sie geben jedoch nicht an, ob im Tierversuche oder in vitro.

Ueber medikamentöse Therapie im besonderen Kapitel.

Die Verbreitungsart der Dourine lässt es als selbstverständlich erscheinen, dass eine wirksame Bekämpfung allein durch veterinär-polizeiliche Maßnahmen möglich ist; dieser Beweis ist ja durch Erlöschen der Seuche in den meisten europäischen Ländern geliefert; in anderen Ländern wird die Erfahrung der Züchter sicher allmählich ähnliche Maßnahmen hervorrufen, so dass die Dourine vielleicht von allen Trypanosomaseuchen am wahrscheinlichsten einst ganz auszurotten sein wird.

Litteratur.

BUFFARD (s. SCHNEIDER).
DE DOES, Boozardije dekziekte in het Soedemangsche. Veeartsenijkund. Bladen voor Nederl. Indie., 1900 & 1901, vol. 13 u. 14.
DOFLEIN, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Fischer. Jena, 1901.
FRIEDBERGER & FRÖHNER, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Stuttgart, 1904, Bd. 2.
KEMPNER (s. RABINOWTSCH).
LAVERAN & MESNIL, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris, 1900.
LECLAINCHE (s. NOCARD).
MAREK, Ztschr. f. Tiermedizin, 1900, S. 401, 1904, S. 13.
MESNIL (s. LAVERAN).
NOCARD, C. r. de l'Académ. de Sciences, 1898, t. 114, p. 188. — C. r. de la Soc. de Biol., 1901, 4. Mai.
NOCARD & LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux. Paris. Masson & Cie., 1903.
RABINOWITSCH & KEMPNER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34 Org., S. 815.

Rouget, Trypanosome de la Dourine, son inoculation aux souris et aux rats. Soc. de Biol., 1904, t. 1, p. 744. — Ders., Contribution à l'étude du Trypanosome des mammifères. Ann. de l'Institut Past., 1896, t. 10, p. 716. — Ders., Contribution à l'étude de la Dourine. Rec. de Méd. d'Alfort, 1903, t. 10, p. 82.
Schneider & Buffard, La prophylaxe de la Dourine. Lyon, 1901. — Dies., La Dourine et son parasite. Rez. méd. vét. 1900, Dez. — Dies., Parasitisme latent et immunisation dans la Dourine. Rec. de méd. vét., 1902.
v. Tannhofer, Ueber Zuchtlähme. Wien, 1888.

Galziekte (Gall sickness) und Trypanosoma Theileri.

Theiler hat bei einer Galziekte (Gall sickness) benannten Erkrankung des Rindes in Südafrika Trypanosomen gefunden (1903).

Nach Theiler ist der Name Gall sickness in Transvaal schon seit 1871 für eine Rinderkrankheit bekannt, die Hutcheon 1897 genauer beschrieb.

Die Krankheit kommt vor in Transvaal, Natal, Oranjestaat und der Kapkolonie.

Klinik.

Die Krankheit befällt nur Rinder und zwar sind nach Theiler fremde importierte Rassen ihr mehr ausgesetzt, einheimische transvaalische Rinder scheinen weniger empfänglich zu sein. Junge und alte Rinder werden von der Erkrankung in gleicher Weise befallen.

Das Hauptsymptom der Erkrankung ist eine schwere Anämie, die Zahl der roten Blutkörperchen nimmt bedeutend ab, dabei besteht eine mäßige Leukocytose. Fieber besteht meist nur in den ersten Tagen.

Im Blute der erkrankten Tiere fand Theiler Trypanosomen, und zwar in wechselnder Zahl; die Menge schien in keinem Zusammenhange mit der Schwere der Affektion zu stehen. Die Trypanosomen bleiben nie sehr lange im Blute, gewöhnlich 9 Tage, längstens 13 Tage. Außer Trypanosomen fand Theiler aber bei den befallenen Tieren noch oft Piroplasmen und Spirochäten im Blut, also zweifellos eine Mischinfektion.

Von 40 Tieren, bei denen er eine Mischinfektion nicht finden konnte, starben bloß $5 = 12\frac{1}{2}\%$.

Die pathologisch-anatomischen Befunde ergeben in diesen Fällen eine starke Anämie der Gewebe, öfters mit ikterischer Verfärbung. Das Perikard enthält oft große Mengen serösen Exsudates. Es besteht ein weicher Milztumor, auch häufig Schwellung der Mesenterialdrüsen.

Künstliche Infektion von Rindern gelingt leicht mit trypanosomenhaltigem Blute, nach 3—6 tägiger Inkubation bei reichlich injizierter Blutmenge erscheinen die Trypanosomen im Blute; der Verlauf entspricht dem der natürlichen Infektion. Theiler glaubt sogar, daß durch die Tierimpfungen gegen Rinderpest mit defibriniertem Blute eine Verbreitung der Seuche in Südafrika stattfand.

Andere Tiere als Rinder konnte Theiler nicht infizieren.

Morphologie und Biologie des Trypanosoma Theileri (Bruce & Laveran).

Das Trypanosoma Theileri unterscheidet sich vor allem durch seine Größe von anderen bekannten Trypanosomen. Es misst nach Theiler 30—70 μ bei einer Breite von 2—5 μ. Der Kern liegt ungefähr in der Mitte, längsoval. Das Trypanosoma enthält stets zahlreiche feine

Granula. Das Hinterende ist ziemlich spitz, und etwas entfernt davon liegt der rundliche, manchmal etwas querovale Blepharoplast, von dem die undulierende Membran ausgeht, die sich in eine äußerst lange (bis 30 μ) freie Geißel fortsetzt. Die Vermehrung findet durch Längsteilung statt. Die Bewegung des Trypanosoms unter dem Deckglas ist eine äußerst lebhafte (Fig. 4).

In einigen Präparaten THEILERS fand LAVERAN noch andere Formen von 18—40 μ Länge, die sich dadurch auszeichnen, dass der Blepharoplast dicht neben dem Kern, queroval, liegt und von hier aus erst die undulierende Membran resp. Geißel entspringt, LAVERAN nannte die Form Trypanosoma transvaaliense. Nach THEILERS Versuchen handelt es sich dabei nur um eine Variation von Trypanosoma Theileri, er konnte durch Injektion von Blut mit diesen Formen typische Gall sickness erhalten.

Außerhalb des Tierkörpers konnte THEILER die Trypanosomen ca. 1 Woche im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur lebend erhalten, Zusatz von verschiedenen Sera verlängerte die Lebensdauer nicht.

Agglomeration konnte THEILER beobachten: 1. Im Blute, dem er Serum eines Kalbes zusetzte, das mehrere Injektionen erhalten hatte. 2. In trypanosomenhaltigem Blute eines Tieres, das 24 Stunden vorher eine Injektion einer großen Menge Immunserum erhalten hatte.

Fig. 4. Trypanosoma Theileri (nach einem Photogr. ZETTNOWS), daneben zwei rote Blutkörperchen.

Uebertragung. Die Uebertragung scheint nach THEILER eine Stechfliege — Hippobosca rufipes — zu vermitteln. Hippoboscen, die infiziertes Blut gesogen hatten, und dann auf gesunde Tiere gesetzt wurden, infizierten in zwei Fällen von vier.

Das Vorkommen des Trypanosoma Theileri in anderen Gegenden ist durch zwei Beobachtungen wahrscheinlich gemacht:

1. SCHILLING sah in Togo bei einer anscheinend gesunden Kuh ein Trypanosoma, das genau dem THEILERschen entsprach.

2. SANDER fand gleiche Trypanosomen bei einem gesunden, jungen Kalbe auf der Insel Mafia des deutschostafrikanischen Schutzgebietes.

Diese Befunde und die Beobachtungen einer häufigen Mischinfektion durch THEILER, sowie der geringen Sterblichkeit, wo eine solche nicht nachweisbar war, lassen es noch gar nicht ganz sicher erscheinen, ob das Trypanosoma Theileri wirklich der Erreger der Galziekte ist.

Litteratur.

BRUCE, Note on discovery of a new trypanosoma. Lancet 1902, vol. 1, 8. März, p. 664.

LAVERAN, Sur un nouveau trypanosome des bovidés. C. r. Acad. d. Scienc., 1902, 3. März, t. 134. — Ders., Au sujet de deux trypanosomes des bovidés du Transvaal. Ibid., 1902, 5. Nov., t. 135. — Ders., Sur deux Hippobosques du Transvaal. Soc. de Biol., 1903, 21. Febr.

LAVERAN & MESNIL, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris, 1904.

PANSE, Trypanosoma Theileri (?) in Deutsch-Ostafrika. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 46, S. 376.

SCHILLING, On Nagana and other trypanosomes. Journ. of Trop. Med., 1903, p. 47.

THEILER, A new trypanosome. Journ. of comparative pathology and therapeutics, 1903, vol. 16.

Anhang. (Riesentrypanosoma Lingards.)

Ein »Riesentrypanosoma« sah LINGARD in zwei Fällen bei Rindern, die mit Surra infiziert waren. Die Trypanosomen waren 14—23 mal so lang wie rote Blutkörperchen, sie waren lebhaft beweglich. Eine Uebertragung auf andere Tiere gelang nicht. In den nach dem Leben gezeichneten Abbildungen enden die Parasiten an einem Ende mit einer dicken Geißel, die an einem rundlichen Körper sitzt; die undulierende Membran ist gut ausgebildet. Inmitten des Körpers sitzt ein großer runder Kern.

Näheres über die Natur dieser Gebilde ist noch nicht bekannt.

Litteratur.

LINGARD, The giant Trypanosoma discovered in the blood of bovines. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1904, Bd. 35, S. 253.

Trypanosomiasis der Pferde in Gambia.

Trypanosoma dimorphon (DUTTON & TODD).

Auf ihrer ersten Expedition zur Erforschung der menschlichen Trypanosomen in Senegambien entdeckten DUTTON & TODD auch unter den dortigen Pferden eine Seuche, bei der sie Trypanosomen im Blute fanden. Unter 36 untersuchten Pferden fanden sie 10 infiziert mit einem Trypanosoma; die meisten Tiere machten keinen sichtlich kranken Eindruck mit Ausnahme eines Tieres. Zwei von den Tieren starben und kamen zur Sektion.

Der Verlauf der Erkrankung ist nach dem Berichte der beiden Forscher (S. 33) ungefähr der folgende:

Die ersten Zeichen sind Abnahme der gewöhnlichen Lebhaftigkeit und Ausdauer. Die äußere Erscheinung ist dabei noch vortrefflich, die Temperatur ist etwas erhöht (bis 39°), im Blute finden sich spärliche Parasiten (bis zehn im Gesichtsfeld), oder sie fehlen gänzlich während längerer Zeit. 2—3 Wochen später wird die Krankheit deutlicher das Tier magert ab, lässt den Kopf hängen, die Augen verlieren den Glanz, und der Reiter bemerkt eine gewisse Schwäche des Tieres. Dabei tritt periodisch Fieber auf, während welches meist Parasiten im Blute zu finden sind.

Einen Monat später ist die Abmagerung viel ausgesprochener und zwar besonders an den Seiten. »Das Fleisch scheint von den Seiten nach dem Bauche herunter zu rutschen;« trotzdem der Bauch breit und dick aussieht, ist kein Oedem nachweisbar. Am schlaffen Scrotum hängen die Hoden so tief herab, daß sie Oedem vortäuschen können. Manchmal wird wässriger Ausfluß aus den Augen beobachtet. Niemals traten bei einem der Tiere Oedeme oder Sträuben der Haare wie bei Nagana auf. Dies Stadium dauerte bei einem der beobachteten Tiere 10 Monate, viermal wurden während dieser Zeit Parasiten im Blute gefunden, und zwar jedesmal bei erhöhter Temperatur von ca. 39,5° (Fig. 5). Mit dem Fortschreiten der Krankheit wird die Abmagerung vollkommen, die Knochen stehen weit hervor, an den vorragenden Stellen und unter dem Sattel werden die Tiere leicht wund. Manchmal besteht weißlicher Ausfluss aus den Augen; Oedeme fehlen auch jetzt gänzlich, ebenso

Hämorrhagien der Schleimhäute und Hämoglobinurie. Parasiten werden jetzt fast stets konstant und oft in größerer Zahl gefunden. Die Temperatur schwankt, ist aber immer hoch, bis 40,5° in maximo.

Von zwei an der Seuche gestorbenen Pferden dauerte bei einem der Todeskampf (abnorme Schwäche, schwache Atmung, starker Schweißausbruch, zuletzt Krämpfe) 3 Tage, das zweite starb plötzlich. Es scheint, dass Heilungen vorkommen können.

Die Sektion der beiden Fälle ergab gelbliches, gelatinöses Exsudat um den Schlauch, bei einem auch am Bauche, ferner Exsudat in der Peritoneal-, Pleura- und Perikardhöhle. Die Lymphdrüsen waren vergrößert, teils gelblichwässrig, teils mit schokoladenbraunem Centrum, andere wieder zeigten Hämorrhagien. Die Milz war nicht vergrößert, die Leber verfettet; im einen Falle waren auch am Herzen verfettete Stellen.

Die Dauer der Krankheit scheint sehr wechselnd zu sein; der Nachweis der Trypanosomen ist zur Diagnose — besonders zu Beginn — unerlässlich.

Natürliche Uebertragung.

DUTTON & TODD glaubten, dass die in Senegambien häufigen Glossina palpalis oder Stomoxys Ueberträger seien; diesbezügliche Versuche blieben aber in allen Fällen negativ.

Künstliche Infektion mit Trypanosoma dimorphon.

DUTTON & TODD, sowie LAVERAN & MESNIL haben Versuche mit künstlicher Infektion gemacht.

Pferde: Ein von LAVERAN & MESNIL subkutan geimpftes Pferd zeigte am 11. Tage Fieber und zum ersten Male Parasiten; fieberfreie Perioden wechselten dann mit Fieber von 1—2tägiger Dauer ab, das Tier zeigte am 50. Tage ein Oedem am Bauche, das etwa $1^1/_2$ Monate bestehen blieb und ganz an Nagana-Oedem erinnerte. Es zeigte sonst niemals Krankheitszeichen. Am 183. Tage waren durch Tierimpfung noch Trypanosomen nachweisbar.

Fig. 5. Fieberkurve bei Trypanosomiasis der Pferde in Gambia und Parasitenbefunde (nach DUTTON & TODD.

Bei Ratten tritt nach 3—12tägiger Inkubation der Tod nach 20 bis 70 Tagen ein; bei Mäusen nach 2—7tägiger Inkubation innerhalb 16 bis 30 Tagen (DUTTON & TODD). LAVERAN & MESNIL erhielten mit dem ihnen von DUTTON & TODD übersandten Virus etwas andere Werte; eine Maus starb erst nach $5^1/_2$ Monaten.

Meerschweinchen: Inkubation 4 und 8 Tage, Tod nach 29 und 31 Tagen (DUTTON & TODD).

Kaninchen: Inkubation 13 Tage, Tod nach 53 Tagen.

Affen scheinen nach DUTTON & TODDS und LAVERAN & MESNILS Versuchen wenig empfänglich.

Hunde starben nach ca. 3 Wochen, eine Hündin lebte jedoch, nachdem sie anfangs, wie die anderen Tiere, zahlreiche Parasiten im Blute hatte, noch nach $10^1/_2$ Monaten.

Rinder: Ein Kalb starb nach 20, ein Ochse nach 40 Tagen, die Autopsie ergab nur Schwellung der Lymphdrüsen.

Ziegen zeigten Trypanosomen im Blute, hatten Fieber, genasen aber dann; auch Schafe scheinen wenig empfänglich. Nur eine Ziege LAVERAN & MESNILS starb nach 12 Tagen, dieselbe war gegen Nagana immun (14 Tage vorher durch Impfung geprüft); dieser Versuch bewies also die Verschiedenheit von Nagana und diesen Parasiten.

Morphologie des Trypanosoma dimorphon.

DUTTON & TODD beschrieben drei Arten des Parasiten, die sie im Blute der erkrankten Tiere (Pferde und Ratten) sahen.

1. Im Anfange der Erkrankung sahen sie 11—13 μ lange, 0,8—1 μ breite »kaulquappenartige« Formen mit ganz feiner kurzer Geißel. Der Blepharoplast sitzt nahe dem stumpfen Hinterende. Diese Formen verschwinden in späteren Stadien. Längsteilungen dieser Form kommen vor; feine Granula desgleichen. Die undulierende Membran ist sehr schmal.

2. Lange Formen von 26—30 μ Länge und 1,6—2 μ Breite. Der Blepharoplast ist 1,6—3,2 μ von dem bald spitzen, bald stumpfen Hinterende entfernt. Die Geißel ist sehr lang. Diese Form ist besonders in den letzten Lebenstagen im Blute sehr zahlreich; auch bei ihr ist Längsteilung beobachtet.

3. Bei noch nicht weit vorgeschrittener Erkrankung fand sich noch eine dritte Form »stumpy form« mit dickem, kurzem Körper und sehr kurzer Geißel. Bei einer Länge von 16—19 μ betrug die Breite 3,4—3,5 μ. Uebergänge zwischen diesen Formen kommen vor; ferner sahen DUTTON & TODD in gefärbten Präparaten öfters Formen mit auffallend blassem Protoplasma, die sie mit den hyalinen Formen des Trypanosoma Brucei von PLIMMER & BRADFORD vergleichen. Die neueren Forschungen lassen es als wahrscheinlich erscheinen, dass es sich hier um Geschlechtsunterschiede handelt.

1.

2.

Fig. 6. Trypanosoma dimorphon (ca. 2000fach), 1. große, 2. kleine Form (nach LAVERAN & MESNIL).

LAVERAN & MESNIL konnten in ihren Versuchen die »stumpy Form« nicht beobachten, ferner fanden sie, dass die langen Formen keine lange freie Geißel hatten, sondern, dass sich

bei ihnen und bei der kurzen Form das Protoplasma fast bis an das Ende der Geißel fein ausgezogen fortsetzt. Die Schmalheit der undulierenden Membran konnten LAVERAN & MESNIL bestätigen; die oben geschilderten blassen Formen halten sie für Involution (Fig. 6).

Unter dem Deckglase beobachteten LAVERAN & MESNIL leichte Spontanagglomeration der Trypanosomen, wobei sie sich lateral mit den Hinterenden aneinander legten.

Kultur des Trypanosoma dimorphon gelang LAVERAN & MESNIL nur in einem Falle, und auch in diesem fand nach 14 Tagen ein Absterben statt; nach 1 Monat war alles Leben erloschen; Ueberimpfungen mißlang stets.

Litteratur.

CAZALBOU, Sur l'existence de trypanosoma dimorphon en Guinée Française. Soc. de Biol., 1905, Sitzg. v. 4. März, S. 395.

DUTTON & TODD, First Report of the Expedition to Senegambia Trypanosomiasis. London 1903.

LAVERAN & MESNIL, Acad. de Scienc., 1904, vol. 138, p. 732. — Dies., Trypanosomes et trypanosomiases, Masson & Cie, Paris, 1904.

Trypanosomen bei Erkrankungen des Menschen.

(Trypanosomenfieber, Schlafkrankheit.) — Trypanosoma gambiense (DUTTON, 1902), s. Trypanosoma Castellani (KRUSE, 1903).

Geschichte.

Am 18. Dezember 1901 entdeckte DUTTON bei einem Kranken in Gambia, der an remittierendem Fieber litt, von Dr. FORDE auf die Anwesenheit von Würmchen im Blute hingewiesen, dass es sich um Trypanosomen handelte. Zu Beginn des Jahres 1903 fand dann CASTELLANI in der Cerebrospinalflüssigkeit von Eingeborenen, die an der sog. Schlafkrankheit litten, in Uganda Trypanosomen. Bald folgten zahlreiche Bestätigungen beider Forscher. Die Aehnlichkeit der Parasiten, ihre Anwesenheit bei vielen scheinbar Gesunden, ließ es als naheliegend erscheinen, dass sie identisch seien und Trypanosomenfieber und Schlafkrankheit in Beziehung zueinander ständen. Dieser Zusammenhang ist inzwischen als sicher erwiesen worden durch Uebergänge des Trypanosomenfiebers in die Schlafkrankheit.

Im folgenden sei darum zunächst eine kurze Geschichte der Schlafkrankheit gegeben.

Im Jahre 1803 berichtete Dr. WINTERBOTTON zuerst über eine merkwürdige Seuche der Eingeborenen in der Gegend von Sierra Leone, einer besonderen Art von Lethargie. Er gab eine genaue Beschreibung der Erscheinungen und berichtet auch über die vergeblichen Heilversuche. Er gibt an, dass zu Beginn stets eine Schwellung der Nackendrüsen bestehen soll, ein Symptom der drohenden Schlafsucht, das den Sklavenhändlern genau bekannt sei. (Ausführlich bei CHRISTY, Reports on the sleep. sickness Comm. No. III.) Seitdem wurde die Schlafkrankheit vielfach beschrieben und studiert. 1869 berichtete GUÉRIN ausführlich über 148 Fälle, die er auf Martinique bei eingewanderten Afrikanern (vom Kongo) beobachtete. Aus einer Reihe von Arbeiten, hauptsächlich französischer Aerzte, enthält besonders eine Arbeit von CORRE (1877) genaue Schilderungen über die Seuche in Senegambien. In den letzten Jahren sind dann eine große Anzahl ausführlicher Publikationen, teils

von besonderen Kommissionen erschienen, so hauptsächlich von MANSON, MOTT, MARCHOUX & LE DANTEC, CAGIGAL & LA PIERRE, BRUMPT & WURTZ, BETTENCOURT, BRODEN, CHRISTY, LOW & CASTELLANI, DUTTON & TODD, BRUCE u. s. w. Nach allen diesen Berichten ist die Seuche im äquatorialen Afrika weit verbreitet. Ihren Ausgangspunkt scheint sie von den Ländern der Westküste aus genommen zu haben, und sie herrscht dort von den portugiesischen Besitzungen im Süden (Loanda, Benguela) bis zur Mündung des Senegal im Norden. In Gambia, Französisch Guinea, den Inseln im Golf von Guinea (Ile de Prince, Saint Thomas, Fernando-Po) bestanden Herde. Den Flussläufen entlang hat sich die Seuche ausgebreitet und ist an den Oberläufen des Niger und Kongo bereits beobachtet. In Uganda, am Oberlauf des Nils ist gleichfalls ein großer Herd entstanden. In unseren deutschen Kolonien sind besonders in Togo Fälle beobachtet (HINTZE, KRÜGER), ferner im Hinterland von Kamerun (ZIEMANN, GÜNTHER & WEBER); von Uganda aus sind unsere ostafrikanischen Kolonien bedroht und es ist bereits ein Fall (Europäer) uns von dort zugegangen und in Hamburg gestorben.

MANSON fasst die geographische Ausbreitung der Seuche in folgenden Worten zusammen, sie folgt den Flussthälern des Senegal, Niger, Kongo und oberen Nils und deren Nebenflüssen. Warum die Verbreitung streng an die Niederungen gebunden ist, soll bei der Frage der Uebertragung durch bestimmte Stechfliegen erörtert werden.

Klinik.

Ueber die Inkubationszeit und Dauer der als Schlafkrankheit bezeichneten Seuche, die durch die zahlreichen Opfer, die sie dahinraffte, die Kolonien vieler europäischer Staaten stark bedrohte, konnte erst einigermaßen Klarheit geschaffen werden, nachdem besondere Kommissionen mit ihrem Studium betraut wurden, und DUTTON & CASTELLANI die Trypanosomenbefunde (s. oben) in dem befallenen Gebiete in einem Falle bei Leuten, die an remittierendem Fieber litten, im anderen bei offensichtlich Schlafkranken erhoben. Diese Befunde wiesen zunächst auf einen Zusammenhang beider Krankheiten hin, der seitdem als absolut sicher bewiesen ist, indem 1. im Schlafkrankheitsgebiete Leute fieberhaft erkrankten und ohne Symptome der Schlafsucht zu zeigen, bei dem Befunde der typischen Trypanosomen starben; 2. Fälle anfangs als Trypanosomenfieber auftraten, um dann in Schlafkrankheit überzugehen. So ist eine im Oktober 1902 an typischem Trypanosomenfieber erkrankte Person, Ende 1903 unter den Symptomen der Schlafkrankheit gestorben (MANSON).

Eine systematische Untersuchung scheinbar Gesunder in Schlafkrankheitsgegenden hatte das überraschende Resultat, dass eine ganze Reihe solcher Trypanosomen beherbergte. In Gambien, wo die Schlafkrankheit spärlicher auftrat, fanden DUTTON & TODD 6 von 1000 infiziert, am Kongo waren es 46; in Uganda, wo die Seuche sehr stark auftritt, fanden BRUCE & NABARRO 28,7 % mit Trypanosomen; in Gebieten, die frei von der Seuche waren, gar keine Infizierten. Neuerdings fanden GREIG & GRAY in Uganda bei 50—75 % der Bevölkerung eine Polyadenitis, die sie als das Initialstadium der Erkrankung erklären. Da der Drüsensaft dieser scheinbar gesunden Leute bereits zahlreiche Trypanosomen enthält, sind sie es, die wie das Wild bei Nagana als »Parasitenträger« wirken und meist die Ausdehnung der Seuche auf »reine« fly belts verursachen.

Die Dauer dieses latenten Stadiums, kann aber lange sein. DUTTON & TODD sahen in einem durch den Befund diagnostizierten Falle nach 1 Jahre noch keine Erscheinungen. MANSON berichtet, dass die Krankheit noch 7 Jahre nach Verlassen der Seuchengegend ausbrechen kann, er stützt sich wohl dabei auf GUÉRIN, der bei der Epidemie auf den Antillen Fälle beobachtet hatte, die 5—8 Jahre vorher Afrika verlassen hatten; auch CORRE soll (nach LAVERAN & MESNIL) ein solcher Zeitraum von den Eingeborenen als Inkubationszeit angegeben worden sein.

Die Inkubation ist demnach genau meist nicht bestimmbar, kann aber viele Monate und sicher über 1 Jahr betragen. Bei dem undeutlichen Beginn der Erkrankung und der offenbar meist sehr langen Dauer ist es natürlich bisher nicht möglich gewesen, ein abgeschlossenes klinisches Bild des ganzen Verlaufes festzustellen und man konnte nur verschiedene Stadien beschreiben; natürlich war dies bei dem Stadium der eigentlichen Schlafkrankheit noch am besten möglich.

DUTTON & TODD stellten drei Typen des Krankheitszustandes in ihrem letzten Berichte auf.

Typus A: Fälle ohne ausgesprochene Krankheitserscheinungen (zeitweise Temperaturerhöhung).

Typus B: Fälle mit geringen Symptomen (Schwäche, Fieber).

Typus C: Tödlich verlaufende Fälle mit ausgesprochenen Symptomen: Fieber, Schwäche, rapide Abmagerung. Diese Gruppe zerfällt wieder

1. in tödlich verlaufende Fälle ohne Schlafsucht.
2. in tödlich verlaufende Fälle mit Schlafsucht.

Bei der klinischen Betrachtung ist es am vorteilhaftesten, vorläufig zwei Typen auseinander zu halten, das Trypanosomenfieber und die Schlafkrankheit.

1. Das Trypanosomenfieber.

Das Hauptsymptom dieses Stadiums ist ein unregelmäßiges remittierendes Fieber. Das Fieber beginnt plötzlich ohne Prodromalerscheinungen und kann 2—4 Tage andauern, dabei besteht allgemeines Schwächegefühl. Während des Fiebers ist der Puls und die Respiration beschleunigt. Die Temperatur kann bis über 40 steigen. Nach Intervallen von einigen Tagen bis einigen Wochen kehren diese Anfälle wieder (Fig. 7). Dazwischen kann der Patient sich leidlich wohl fühlen, meist bleibt aber der Ernährungszustand schlecht und leichte Ermüdbarkeit und Schwäche besteht, die bei den länger beobachteten Zuständen stets zunehmen, wobei auch die Abmagerung deutlicher wird.

Der Puls bleibt auch in der fieberfreien Periode meist frequent, ein Symptom, das BRODEN für pathognostisch erklärt; auch in unserem Falle (beschrieben von GÜNTHER & WEBER) war er in fieberfreien Perioden beschleunigt (90). Auch die Respiration bleibt häufig dauernd beschleunigt. Partielle Oedeme und Erytheme sind in diesem Stadium ein häufig beobachtetes Symptom. Der Sitz dieser kann ein wechselnder sein. In dem Falle eigener Beobachtung (GÜNTHER & WEBER) waren es Wange, Brust unter dem Schlüsselbein und rechter Unterschenkel. Die Stellen waren 2—5markstück groß, prall und stark gerötet; der rechte Unterschenkel war im ganzen etwas ödematös Diese Symptome schwanden rasch, um gelegentlich wiederzukehren. Auch in einem Falle MANSONS, der später an Schlafkrankheit starb,

Fig. 7. Trypanosomenfieber des Menschen (nach Dutton & Todd).

bestanden Oedeme der Unterschenkel, die als Phlebitis betrachtet wurden, und des Gesichts. Auch in den Fällen Brodens waren es besonders Brust und Wangen, die von diesen flüchtigen Oedemen eingenommen waren.

Es muss besonders auf dies Symptom hingewiesen werden, da es bisher nur bei einer gleichfalls sehr chronisch und zuletzt mit schweren nervösen Symptomen verlaufenden Trypanosomenseuche, der Dourine, im Anfangsstadium beobachtet worden ist.

Bei der objektiven Untersuchung ergeben sich ferner Schwellungen der verschiedensten Lymphdrüsen, insbesondere oft starke Schwellungen der Nackendrüsen. Eine Schwellung der Milz ist gleichfalls sehr häufig, aber nicht in allen Fällen ausgesprochen. Häufig klagten die Patienten auch über Kopfschmerzen. Der Fall von Günther & Weber zeigte eine rasch vorübergehende Facialislähmung, ähnliche rasch schwindende Lähmungen sah auch Manson. Von seiten des Urogenitalsystems bestehen keine Erscheinungen.

Die Hauptsymptome dieses Trypanosomenfiebers sind demnach:

1. Unregelmäßiges, remittierendes Fieber;
2. flüchtige Erytheme und Oedeme der verschiedensten Stellen, besonders Brust, Gesicht, Beine;
3. hohe Frequenz von Puls und Respiration;
4. Schwellung der Lymphdrüsen und häufig der Milz.

Bisher sind bereits eine ganze Anzahl solcher Fälle (ca. 1 Dutzend) bei Europäern beobachtet; einer davon ist in Schlafkrankheit übergegangen, zwei (Dutton & Todd) starben ohne Symptome dieser nach ca. $1^1/_2$ Jahren.

Blutbefund: Der Blutbefund der Erkrankten ergiebt meist bei einer (oft geringen) Abnahme der roten Blutkörper eine Leukocytose, und zwar vornehmlich eine Vermehrung der großen mononukleären Leukocyten. Im Blute findet sich außerdem das von Dutton & Todd zuerst beschriebene Trypanosoma gambiense. Der Parasitenbefund im Blute ist meist sehr spärlich; in den fieberfreien Perioden finden sich häufig gar keine Trypanosomen, am zahlreichsten sind sie kurz nach Beginn der Fieberanfälle. Dagegen berichten neuerdings Greig & Gray, dass schon in frühen Stadien der Erkrankung der Lymphdrüsensaft meist beträchtliche Mengen von Trypanosomen enthält, und dass daher Punktion der Lymphdrüsen zur Diagnosenstellung stets heranzuziehen ist.

Die Differentialdiagnose dieses Stadiums mit Malaria ist häufig nicht leicht, zumal es sich öfters um Mischinfektion handelt. Hier giebt die Erfolglosigkeit der Chinintherapie natürlich einen Anhalt, um durch zahlreiche Blutuntersuchungen die Diagnose zu stellen.

2. Die Schlafkrankheit.

Unter diesem Namen wird eine Reihe von Zuständen geschildert, die nicht alle dem Namen entsprechen. Ein klinisch eng begrenztes Krankheitsbild lässt sich noch schwer aufstellen. Ob dem ausgebildeten Symptomenkomplex der sog. Schlafkrankheit immer Trypanosomenfieber vorausgeht, ist nicht sicher, scheint aber wahrscheinlich zu sein.

Das erste auffallende Symptom ist eine zunehmende Apathie; der Kranke ist dauernd müde und matt, der Blick bekommt einen unbestimmten, ins Weite schweifenden Charakter, der nach Broden von den Europäern als Zeichen der Krankheit angesehen wird. Die Kranken klagen über Kopfschmerzen; diese sind meist nicht sehr heftig, aber andauernd. Ferner besteht große Schwäche der Arme und Beine, bei Bewegungen dieser tritt sofort heftiges Zittern auf, das später auch in Ruhelage spontan bestehen kann. Das Sprechen wird gleichfalls schwerfällig, zuletzt lallend bei Zittern der Zunge. Tonische Krämpfe der Arme, Beine und Nackenmuskulatur werden manchmal kurz vor dem Tode beobachtet (Broden). Die weit größte Zahl der Erkrankten magert rapide ab, so dass sie zuletzt wahrhaft skelettartig erscheinen, nur bei raschem Verlaufe der Krankheit kann diese Abmagerung ausbleiben (Fig. 8). Reflex- und Sensibilitätsstörungen fehlen gewöhnlich. Gehstörungen treten mit zunehmender Schwäche ein, ohne jedoch bestimmte Characteristica zu zeigen.

Die Intelligenz nimmt rasch und dauernd ab; es ist oft schwer, sich dem Patienten verständlich zu machen. Die Antwort selbst wird zögernd, stockend, mit undeutlicher, lallender Sprache gegeben. In einem Falle eigener Beobachtung eines früher hochintelligenten Europäers erinnerte die Sprache an die des Paralytikers; das Schreiben war kaum möglich, der Kranke konnte scheinbar trotz angestrengten Bemühens die richtigen Buchstaben nicht finden.

Die Somnolenz, die der Seuche den Namen gegeben, kommt in einem großen Prozentsatze zur Ausbildung. Werden solche somnolente

Kranke sich selbst überlassen, so fallen sie sofort in diesen soporösen Zustand, aus dem sie anfangs noch leicht zu erwecken sind, später be-

Fig. 8. Schlafkranker 16jähriger Knabe 2 Tage vor dem Tode. (Nach BRUCE, NABARRO & GREIG.)

fällt er sie sogar während der Mahlzeit; die Somnolenz wird immer tiefer, und im tiefsten Coma geht der Kranke schließlich zu Grunde. In der letzten Periode steht die Krankheit dann oft unter dem Bilde einer schweren Meningitis. Außer diesen Somnolenzzuständen sind aber auch verschiedene Beobachtungen gemacht, wo Erregungszustände sich zeitweise ausbildeten bei vollständigem Fehlen der Somnolenz.

Oedeme bestehen in vielen Fällen, besonders an den unteren Extremitäten sind sie öfters beobachtet. In unserem Falle bestand auch ein starkes Oedem des Gesichtes, besonders des Augenlides (Fig. 9). Eine gewisse Trockenheit der Haut wird vielfach beschrieben. Hautaffektionen (Ausschläge u. s. w.) sind natürlich, insbesondere bei den Eingeborenen, recht häufige Komplikationen.

Fig. 9. Schlafkranker Neger (Oedem des Gesichts). (Nach DUTTON & TODD).

Von seiten der Zirkulations- und Respirationsorgane besteht vor allem auch hier eine beschleunigte Aktion; natürlich sind Stauungserscheinungen der Lunge nicht selten.

Das Fieber ist meist hoch, mit stärkeren Remissionen; kurz vor dem Tode kommen auch subfebrile Temperaturen vor (Fig. 10).

Die Verdauungsorgane funktionieren meist bis zum Ende gut.

Die Lymphdrüsen sind bei allen Kranken hypertrophisch, und zwar sind es vor allem die Inguinal-, Axillar- und Cervicaldrüsen. Besonders die Nackendrüsen bilden oft ein dickes Paket (BETTENCOURT, BRODEN).

Die Milz ist meist auch geschwollen, oft sehr stark, Leberschwellungen sind selten.

Der Blutbefund ergiebt neben Abnahme des Hämoglobins und der Erythrocyten eine Leukocytose, und zwar meist eine auffallend starke Vermehrung der großen mononukleären Leukocyten.

Die Dauer der Erkrankung (d. h. dieses Stadiums) schwankt zwischen mehreren Wochen und Monaten, auch Dauer über 1 Jahr ist beobachtet; Heilungen sind mit Sicherheit nicht gesehen.

Der Parasitenbefund ist nicht immer konstant. Im peripheren Blute gelingt es nur sehr selten Trypanosomen nachzuweisen, dagegen ist der Befund CASTELLANIS in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Lebzeiten fast in allen Fällen bestätigt worden. Der Nachweis ist deshalb nicht leicht, weil auch hier die Parasiten selten sehr zahlreich sind; erst durch Centrifugieren von 5—10 ccm gelingt es, sie im Bodensatz, meist neben vielen mononukleären Leukocyten nachzuweisen. GREIG & GRAY wiesen die Parasiten auch durch Punktion der Lymphdrüsen nach und konnten neuerdings berichten, dass diese schon in frühen Stadien der Erkrankung stets zahlreiche Trypanosomen enthalten. Die Autoren empfehlen daher dringend die Drüsenpunktion zur Diagnose.

Fig. 10. Schlafkrankheit. Fieberkurve im Endstadium. (Nach DUTTON & TODD.)

Pathologische Anatomie.

Schon die frühesten Beobachter berichteten, dass der hauptsächlichste Befund eine Cerebrospinalmeningitis sei.

Die Meningen sind stets injiziert, verdickt, oft adhärent. Die Menge der Cerebrospinalflüssigkeit ist meist stark vermehrt, ihrer Beschaffenheit nach ist sie bald serös, gelblich, nicht selten aber auch eitrig (in ungefähr 1/6 der bisher beschriebenen Fälle handelt es sich um eine solche). Sie enthält stets ziemliche Mengen großer mononukleärer Zellen. In Gehirnschnitten zeigt sich, dass eine weitverbreitete Rundzelleninfiltration besteht, die, von den Meningen ausgehend, der Hirnkonvexität in alle Furchen folgt und den Gefäßen entlang sich in die Tiefe fortsetzt (s. Taf. III, Fig. 13 u. 14). Diese perivaskuläre Rundzelleninfiltration soll charakteristisch für die Schlafkrankheit sein (Mott.).

Trypanosomen finden sich nicht immer post mortem. Dagegen sind in einer Reihe von Fällen **Bakterien** gefunden worden: Die portugiesische Kommission (Bettencourt, Kopke, Rezende und Mendes) fand in 52 bakteriologisch untersuchten Fällen 50mal einen Diplostreptococcus, den sie als »Hypnococcus« für den Erreger hielten; einmal Pneumokokken und einmal Staphylococcus pyogenes aureus. Castellani fand häufig einen Streptococcus, der vom Bettencourtschen verschieden war, Broden einmal einen Bacillus, auch Dutton & Todd und Christy sahen in vier Fällen bei eitriger Meningitis einen in kurzen Ketten angeordneten Diplococcus, ebenso Greig & Gray in zahlreichen Fällen; in unserem Falle, der gleichfalls einer purulenten Meningitis erlag, fand sich der Staphylococcus pyogenes aureus.

Von anderen pathologischen Veränderungen sind bei der Sektion wesentlich die Schwellungen von Milz, Lymphdrüsen und eventuell Leber konstant. Das Herzfleisch ist fahl. Im Darmtractus finden sich häufig Eingeweidewürmer.

Die **Aetiologie** der Schlafkrankheit ist immer noch nicht ganz sichergestellt, wie aus den oben angegebenen Bakterienbefunden hervorgeht.

Früher bereits herrschte eine ganze Reihe von verschiedenen Ansichten betreffs der Erreger.

le Dantec hielt Anguillula, Ferguson Ankylostomum und Manson Filaria perstans für den Erreger, während Pereira do Nascimento & Ziemann glaubten, dass es sich um eine Intoxikation durch den Genuss rohen Manioks handle. — Alle diese Theorien wurden bald verlassen, dagegen gaben die zahlreichen, sichergestellten Bakterienbefunde Anlass, diese für die Erreger zu halten; außer den obigen Befunden in der Cerebrospinalflüssigkeit fand Marchoux noch den Diplococcus-Fränkel im Perikardialexsudat, Cagigal & Lepierre einen Bacillus im Blute, den sie für den Erreger hielten.

Dass das Endstadium der Erkrankung in den meisten Fällen eine Mischinfektion ist, ist demnach zweifellos nachgewiesen. Nur in acht Fällen unter vielen sahen Dutton & Todd und Christy keine Sekundärinfektion; auch Bruce und Nabarro sahen bei zehn von 20 Autopsien Sekundärinfektion, in drei davon eitrige Meningitis. Bei 22 Autopsien in Leopoldville waren außer vier eitrigen Meningitiden noch Fälle von Pleuritis, Pneumonie, Lungengangrän, Dysenterie, Tuberkulose, im ganzen 13 Fälle mit Komplikationen.

Ob aber den in besonders vielen Fällen beobachteten Diplostreptokokken eine spezifische Bedeutung zukommt, lässt sich noch nicht sagen. Ob ferner die Cerebralsymptome durch die accidentelle Bakterieninfektion zum Teil hervorgerufen werden, ist nicht unwahrscheinlich. Greig & Gray nehmen neuerdings an, dass die Bakterieninvasion erst in den allerletzten Erkrankungstagen zustande komme, eine Annahme, die jedoch noch der Nachprüfung bedarf. Dutton & Todd und Christy glauben, dass ein frühes Eindringen der Trypanosomen in die Cerebrospinalflüssigkeit zu Sekundärinfektionen prädisponiere.

Morphologie des Trypanosoma gambiense.

Die Beobachtungen beim klinischen Verlaufe des Trypanosomenfiebers und der Schlafkrankheit ließen schon vermuten, dass die gefundenen Trypanosomen identisch seien. Dies hat sich insofern bestätigt, als es uns bis jetzt nicht möglich ist, morphologische Unterschiede und solche im Tierversuche zu finden, daher kommen Thomas und Linton zu dem Schlusse: »Die in der Cerebrospinalflüssigkeit von Schlafkranken Ugandas und des Kongofreistaates und im Blute von Trypanosomenfieberkranken Ugandas und des Kongostaates gefundenen Trypanosomen sind absolut gleich in Bezug auf Verhalten im Tierkörper und ihre Morphologie. Der spezifische Name Trypanosoma gambiense (Dutton) muss daher für die Trypanosomen dieser Herkunft künftig gebraucht werden.«

Bei morphologischer Betrachtung des Trypanosoma gambiense ist zu beachten, dass es sich in der Cerebrospinalflüssigkeit sehr schlecht färbt, und dass für morphologische Details daher besser Blutpräparate herangezogen werden.

Trypanosoma gambiense ist im menschlichen Blute 16—30 μ lang, 1,5—2 μ breit. Die Geißel ist meist gut ausgebildet, die undulierende Membran ziemlich schmal. Der Kern, längsoval, liegt ungefähr in der Mitte, der Blepharoplast ist gut sichtbar. Das Hinterende ist bald abgerundet, bald aber sehr spitz ausgezogen, dies spricht für eine starke Kontraktilität dieses Endes. Nahe des Hinterendes findet sich oft in Blut- und Cerebrospinalflüssigkeit eine deutliche Vakuole. Castellani glaubte nach ihrer Lage auf Verschiedenheiten zwischen Trypanosoma ugandense und gambiense schließen zu können; häufig findet sich diese Vakuole nicht und es scheint, dass es sich um Kunstprodukte beim Ausstreichen handelt; dies wäre ja durch die offenbar sehr starke Kontraktilität sehr wohl erklärlich. Granula, bald fein, bald grobkörnig, sind bei Trypanosoma gambiense oft um den Kern gelagert. — In gefärbten Präparaten zeigen sich bei Trypanosoma gambiense ferner öfters Unterschiede, die als Geschlechtsdifferenzen aufgefasst werden können. Wir haben ein Beispiel dafür auf der Taf. III, Fig. 7 abgebildet: Ein helles, breiteres Individuum neben einem schmalen, dunkler gefärbten. Es finden sich aber noch andere Formverschiedenheiten bei infizierten Tieren und zwar zeigen solche, besonders Affen und Ratten, erstens lange schmale Formen, durchaus denen im Menschen gleichend, zweitens kurze dicke Formen mit kurzer Geißel, stark ausgebildeter undulierender Membran und zahlreichen dunklen, schwärzlichen Granulis. Oefters sind beim gleichen Tier zu einzelnen Zeiten die langen, dann wieder die kurzen, meist stark granulierten Formen zu finden, besonders kurz vor dem Tode schienen uns letztere oft vorzukommen. Die Bedeutung dieser Formverschiedenheiten ist noch nicht klar (s. Taf. I).

Die Teilung findet durch Längszweiteilung statt.

CASTELLANI hat noch amöboide Formen in der Cerebrospinalflüssigkeit gefunden mit anderem Teilungsmodus; bei diesen wie bei sonst noch vorkommenden runden Formen (s. Taf. III, Fig. 11 u. 12) dürfte es sich wohl um Degenerationsgebilde handeln.

Kultur ist bis jetzt nicht gelungen.

Tierversuche mit Trypanosoma gambiense

sind von einer Reihe von Forschern angestellt worden und ergaben, dass Trypanosoma gambiense für viele Tiere infektiös ist; dabei fand sich aber, dass große Schwankungen in Bezug auf Dauer und Verlauf der Infektion bestehen, dass ferner Virulenzunterschiede selbst desselben Stammes bei den einzelnen Tieren eintreten, ohne dass eine Ursache dafür bis jetzt sicher gefunden ist. Wenn Tiere, die monatelang kaum Krankheitssymptome und nur spärlich Parasiten zeigen, dann plötzlich schwer erkranken und rasch sterben, so lässt das auch hier den Schluss zu, dass irgend eine Sekundärinfektion vielleicht dabei eine Rolle spielen kann.

Affen: Am besten ließen sich Makaken infizieren, und zwar gelang dies THOMAS & LINTON, BRUCE, NABARRO und GREIG, BRUMPT & WURTZ, LAVERAN & MESNIL und uns selbst. Die Dauer der Krankheit schwankt sehr. Von den beiden Tieren BRUCES, NABARROS und GREIGS starb eins nach $3^1/_2$, eins nach 4 Monaten. Die Tiere THOMAS & LINTONS starben schon nach 2—3 Wochen. LAVERAN & MESNIL sahen eine Dauer von 33, 50, 63 Tagen.

Wir selbst konnten mit einem Stamme aus dem Hinterlande Kameruns (Trypanosomenfieber, Fall GÜNTHER & WEBER) und einem aus Uganda (schlafkranker Europäer, gestorben in Hamburg) arbeiten. Mit beiden Stämmen gelang es, Makaken zu infizieren; beide erwiesen sich nicht als sehr virulent; ein Teil der Tiere ging erst 4—6 Monate nach der Impfung an Sekundärinfektionen ein, nachdem sie meist spärliche Trypanosomen im Blute hatten. Bei einem direkt mit Cerebrospinalflüssigkeit geimpftem Macacus rhesus waren nach 5 Monaten zuletzt (durch Mäuseimpfung) noch Trypanosomen nachweisbar, er litt an hochgradiger Vermehrung der großen einkernigen Leukocyten und starb nach 9 Monaten an Enteritis. Ein von einem nach 6 monatiger Infektion jetzt noch mit reichlichem Trypanosomenbefund lebenden Macacus rhesus geimpfter Macacus starb bereits nach 1 Monat, er war stark abgemagert und zeigte 2 Tage vor dem Tode eine auffallende Somnolenz: Der Kopf sank ihm im Sitzen zwischen die Hinterbeine, so dass der Scheitel den Boden berührte, die Augen waren dabei geschlossen; erst wenn das Tier die Balance verlor, erwachte es, um von neuem in die Schlafstellung zu verfallen. Der Appetit war noch am Tage vor dem Tode gut; während des Fressens sank das Tier dabei nach vorn; es starb dann in tiefem Coma. BRUCE, NABARRO und GREIG sahen ähnliches 10 Tage vor dem Tode eintreten, auch LAVERAN & MESNIL sahen es, THOMAS & LINTON nie. BRUMPT & WURTZ haben zuerst darauf hingewiesen, dass auch bei anderen Infektionen solche Zustände vorkommen. Auffallend ist aber doch z. B. in unserem Falle, dass die Fresslust dabei bis zuletzt anhielt, auch war es das einzige Tier, bei dem die Infektion rasch verlief. Im Verlauf sind sonst nur unregelmäßiges Fieber, die letzten Tage Hypothermie und obige Blutbefunde unter zunehmender Abmagerung konstant.

Bei weißen Ratten ist der Verlauf gleichfalls schwankend, meist aber dauert die Infektion mehrere Monate, im Mittel 4 Monate. Eine ganze Anzahl der Tiere zeigt nur eine Abortivinfektion, die Trypanosomen verschwinden dann ganz; gegen eine zweite Infektion sind die Tiere dann aber nicht geschützt, sondern können ihr rasch erliegen. Der Parasitenbefund ist meist spärlich, bei einzelnen Tieren erscheinen dann jedoch ganz plötzlich die Trypanosomen in großer Menge im peripheren Blute, und zwar sind es dann oft die oben beschriebenen kurzen granulierten Formen; sie bleiben dann auch bis zum Tode zahlreich. In einem Falle konnten wir 6 Monate lang keine Trypanosomen nachweisen, bis sie plötzlich zahlreich erschienen und bis nach dem einen weiteren Monat später erfolgenden Tode reichlich blieben. Häufig finden sich Stadien der Phagocytose im Blute.

Bei Mäusen verläuft die Krankheit ungefähr ebenso chronisch; bei einer größeren Zahl misslingt dabei oft die Infektion. Bei Mäusen fanden auch LAVERAN & MESNIL, was wir oben betonten, dass die Virulenz »aus unbekannten Ursachen« sehr stark werden kann.

Die Sektion bei Ratten und Mäusen ergiebt meist einen großen Milztumor und vergrößerte, hämorrhagische Lymphdrüsen; oft findet sich eine Sekundärinfektion (Pneumonie, Enteritis).

Bei Kaninchen und Meerschweinchen ist nach DUTTON & TODD, BRUMPT & WURTZ, THOMAS & LINTON und unseren Erfahrungen die Infektion gleichfalls sehr chronisch und nicht immer erfolgreich. Der Parasitenbefund ist meist spärlich im peripheren Blute. Dagegen finden sich im Knochenmarke (nach noch nicht veröffentlichten Untersuchungen BENTMANNS) die Parasiten oft in enormer Menge (mehr als 20 im Gesichtsfelde).

Hunde starben bei THOMAS & LINTON nach 5—6 Wochen, bei BRUMPT & WURTZ nach 66 Tagen nach unregelmäßigem Fieber. Bei Pferden, Ziegen und Schafen sind nur leichte Infektionen mit Heilung beobachtet, ebenso bei Rindern.

Das Trypanosoma gambiense zeigt sich demnach bei künstlicher Ueberimpfung auch für eine Reihe anderer Säugetiere, als für den Menschen infektiös. Im Verlaufe der Infektion ist der auffälligste Unterschied gegenüber Trypanosoma Brucei und Evansi die lange Dauer und die schwankende Virulenz. Es ist naheliegend, hier einen Vergleich mit der langen latenten Periode beim Menschen bis zum Ausbruch deutlicher Krankheitssymptome zu ziehen; die plötzliche Ueberschwemmung des Körpers mit Trypanosomen bei Ratten lässt es nicht unwahrscheinlich erscheinen, dass hier wie beim Menschen wohl im Endstadium der Erkrankung sekundäre Infektionen eine Rolle spielen.

Die natürliche Uebertragung des Trypanosoma gambiense.

Dass es sich bei der Schlafkrankheit um eine infektiöse Seuche handeln müsse, wurde schon früh erkannt, und nachdem als Erreger Trypanosomen nachgewiesen waren, untersuchte man die Stechfliegen der betreffenden Gegend. DUTTON & TODD fanden in Gambia besonders verbreitet Glossina palpalis und Tabanus dorsovita. Erstere Fliege ist in Aequatorialafrika überaus häufig, besonders in den Flussthälern. Bald zeigte es sich, dass 1. überall da, wo Trypanosomenfieber und Schlafkrankheit herrschten, auch Glossina palpalis sich fand und 2. dass verschleppte Fälle der Seuche nur dort zu weiterer Aus-

breitung Anlass gaben, wo gleichfalls diese Stechfliege nachgewiesen werden konnte. »Das Verbreitungsgebiet der Schlafkrankheit deckt sich mit dem der Glossina palpalis« (BRUCE, NABARRO und GREIG). Den fehlenden Beweis der Uebertragung konnten denn auch BRUCE, NABARRO und GREIG erbringen. 1. In Uganda, in verseuchtem Gebiete, einem Affen angesetzte Glossinae palpales infizierten denselben mit Trypanosoma gambiense. 2. Glossinae palpales, die an schlafkranken Negern gesogen hatten, wurden Affen angesetzt, die nach ca. 2 Monaten Trypanosomen im Blute zeigten. Das Experiment fiel noch positiv aus, wenn die Fliegen 24—48 Stunden vorher gesogen hatten. DUTTON & TODD gelang der Versuch nicht.

Neuerdings ist es GRAY & TULLOCH gelungen, eine Vermehrung von Trypanosomen im Verdauungskanale der Glossina palpalis nachzuweisen, und zwar in der Zeit von 24—288 Stunden nach dem Saugen von infiziertem Blut. Nach Intervallen von je 48 Stunden ließ man dann die Fliegen normales Blut während der Versuchsdauer saugen. Die beobachteten Formen schwankten zwischen 20 und 100 μ Länge. Charakteristisch für die Trypanosomen im Verdauungstrakt der Fliegen war die Lage des Blepharoplasts: Der Blepharoplast lag meist in der Nähe des Hauptkerns, bald neben ihm, bald — und zwar am häufigsten — etwas von ihm entfernt nach dem vorderen Ende zu. Vom Blepharoplast ging dann die Geißel aus; die undulierende Membran fehlte noch. Es wurden auch Rosetten von mit den Hinterenden vereinigten Flagellaten gesehen; ferner noch ovale Formen.

Die von GRAY & TULLOCH gesehenen Formen mit der charakteristischen, oben geschilderten Lagerung des Blepharoplasts entsprechen genau den Formen, die PROWAZEK bei Trypanosoma Lewisi im Verdauungstrakte von Haematopinus spinulosus nach der Befruchtung sah; diese stellten junge Trypanosomen im Stadium der Aufdifferenzierung zum fertigen Individuum dar. Aus diesem Grunde (zumal da die Formen noch nach 12 Tagen beobachtet sind) halten wir durch GRAY und TULLOCHS Befunde den Beweis einer sexuellen Vermehrung des Trypanosoma gambiense in der Glossina palpalis für geliefert.

Eine Infektion von Affen mit den Trypanosomen aus der Fliege gelang bis jetzt GRAY & TULLOCH nicht, weder bei Injektion des Materials, noch durch den Stich einer Fliege 144 Stunden nach dem Saugen. Nach diesem negativen Ausfall ist es nicht unwahrscheinlich, dass eine Vererbung der Parasiten auf die nächste Fliegengeneration stattfindet und erst diese als Ueberträger wirkt, wie dies ja bereits bei anderen Parasiten nachgewiesen (SCHAUDINN).

Die Glossina palpalis ist demnach als der natürliche Ueberträger der Trypanosomiasis hominis zu betrachten; ob auch andere Tsetsen als solche in Betracht kommen, ist noch nicht erwiesen. (Näheres über Glossina palpalis im Kapitel »Tsetsefliegen«.

Litteratur.

ADAMS, Trypanosomiasis and morbus dormitivus. Brit. Med. Journ., 1904, 16. April. p. 889.

ANNET (s. DUTTON & TODD).

BAKER, Three cases of Trypanosoma in man in Entebbe, Uganda. Ibid., 1903, 30. Mai, p. 1254.

BETTENCOURT, La maladie du sommeil. Rapport présenté au Ministère de la Marine et des Colon. par la Miss. envoyée en Afr. Occid. Portugaise. Lissabon, 1903.

BOYCE, ROSS & SHERRINGTON, The history of the discovery of trypanosomes in man. Lancet, 1903, 21. Febr., p. 509.
British Medical Association. Section of Tropical Diseases, 30. July, 1903. Journ. of Trop. Medicine, 1903, 15. Aug., p. 258.
BRODEN, Trypanosomiasis et maladie du sommeil. Bull. de la Soc. d'Etudes coloniales des Belgique, 1904. — Ders., Un nouveau cas de trypanosomiasis chez l'Européen. Ibid., 1904. — Ders., Un nouveau cas de trypanosomiasis chez l'Européen. Ibid., 1905.
BRUCE & NABARRO, Progress report on sleeping sickness in Uganda. Reports of the Sleeping Sickness Commission, 1903, Nr. 1, p. 11.
BRUCE, NABARRO & GREIG, Further report on sleeping sickness in Uganda. Ibid., 1903, Nr. 4, p. 1.
BRUMPT, Maladie du sommeil et mouche tsé-tsé. Soc. de Biol., 1903, p. 839. — Ders., Du rôle des mouches tsé-tsé en pathologie exothique. Ibid., 1903, p. 1496. — Ders., Maladie du sommeil. Distribution géographique, étiologie, prophylaxe. Arch. de Parasitologie, t. 9, Nr. 2, p. 205.
BRUMPT & WURTZ, Maladie du sommeil expérimentale. Soc. de Biol., 1904, t. 1, p. 567, 569, 571.
CAGIGAL & LEPIERRE, Médecine moderne, 26. Jan., 1898.
CASTELLANI, Trypanosoma in sleeping sickness. Brit. Med. Journ., 1903, 1, 23. Mai, p. 1218. — Ders., Some observations on the morphology of the trypanosoma found in sleeping sickness. Ibid., 1903, 1, 20. Juni, p. 1431. — Ders., Presence of trypanosoma in sleeping sickness. Rep. of the sleeping sickness Comm., 1903, Nr. 1, p. 1. — Ders., Adult forms and development forms of the trypanosoma found in sleeping sickness. Rep. of the Sleeping Sickness Comm., 1903, Nr. 2, p. 9. — Ders., Aetiologie der Schlafkrankheit der Neger. Centralbl. f. Bakt., 1904, 1. Abt., Orig., Bd. 35, Nr. 1, S. 62. — Ders., Paper on Sleeping Sickness. Verlesen in Brit. Med. Assoc. Ceylon Branch. Brit. Med. Journ., 1904, 2, 9. Juli, p. 71. — Ders., Untersuchungen über die Aetiologie der Schlafkrankheit. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., 1904, Aug., Hft. 8, S. 382. — Ders. (s. LOW).
CHATTERJEE, Notes on a few cases of trypanosomiasis in man. Lancet, 1904, II, 3. Dez., p. 1564.
CHRISTY, The distribution of sleeping sickness, Filaria perstans etc. in Eeast Equatorial Africa. Rep. of the Sleeping Sickness Comm., 1903, No. 2, p. 3. — Ders., The epidemiology of sleeping sickness in Eeast Equatorial Africa. Ibid., 1903, Nr. 3, p. 3. — Ders., The cerebro-spinal fluid in sleeping sickness; 104 lumbar punctures. Verhandl. der Brit. Med. Assoc. Brit. Med. Journ., 1904, 2, p. 372 & Lancet 1904, vol. 2, 13. Aug., p. 464. — Ders., Sleeping sickness (Trypanosomiasis) Brit. Med. Journ., 1904, 2, p. 1456.
CHRISTY, DUTTON & TODD, Human Trypanosomiasis and its relation to Congo sleeping sickness. Verhandl. der Brit. Med. Assoc. Brit. Med. Journ., 1904, II, p. 369 & Lancet, 1904, 2, p. 463.
CURRIE (s. TAYLOR).
DANIELS (s. MANSON).
DIAS DE SÀ, Mais um casode trypanosomiase n'um individuc de raça lerança Porto Medico, 1905, Nr. 2.
DUTTON, Note on a trypanosoma occuring in the blood of man. Brit. Med. Journ., 1902, II, Sept. 20, p. 881.
DUTTON & TODD, First report of the Expedition to Senegambia, 1902. Trypanosomiasis. Liverpool School of Tropical Medicin; Memoir 11, Liverpool, 1903.
DUTTON, TODD & CHRISTY, Human Trypanosomiasis on the Congo. Brit. Med. Journ., 1904, I, 23. Jan., p. 186.
FORDE, Some clinical notes on a European patient in whose blood a trypanosoma was observed. Journ. of Trop. Med., 1902, Sept. 1, p. 261. — Ders., The discovery of the human trypanosoma. Brit. Med. Journ., 1902, 2, 29. Nov., p. 1741.
FRANÇA, Um caso de trypanosomiasis. Porto Medico, 1905, Nr. 1.
GORKOM, The spread of sleeping sickness. Janus, 1904, p. 565.
GRAY & TULLOCH, The multiplication of Tryp. gamb. in the alimentary canal of Glossina palpalis. Rep. on the Sleeping Sickness Commiss. of the Royal Soc., No. 6, London, August 1905.
GREIG & GRAY, Note on the lymphatic glands in Sleeping Sickness. Brit. Med. Journ., 1904, I, 28. Mai, p. 1252 & Lancet, 1904, I, 4. Juni, p. 1570. — Dies., Continuation Rep. on Sleeping Sickness in Uganda. Rep. of the Sleeping Sickness Commiss. of the Royal Soc., London, August 1905, Nr. 6.

Günther & Weber, Ein Fall von Trypanosomenkrankheit beim Menschen. Münch. med. Wochenschr., 1904, 1, 14 Juni, S. 1044.
Hintze, Die Schlafkrankheit in Togo. Deutsch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 21, S. 776, Nr. 22, S. 812.
Hodges, Sleeping sickness. A résumé. Lancet, 1904, II, 30. Juli, p. 290.
Krüger, Bericht über die Schlafkrankheit in Togo. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1904, Heft 11, S. 479.
Kruse, Ueber das Trypanosoma Castellani, den Erreger der Schlafkrankheit. Sitzungsber. d. Niederrhein. Gesellsch. f. Natur- u. Heilk. zu Bonn, Mai, 1903.
Laveran & Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris, 1904.
Lepierre (s. Cagigal).
Lott, Bericht über die Schlafkrankheit am Viktoria Nyanza. Deutsch. Kolonialbl., 1904, Nr. 5, S. 172.
Low, Filaria perstans. Brit. Med. Journ., 1903, 1, 28. März, p. 722. — Ders., Filaria perstans and its relationship to sleeping sickness. Rep. of the Sleeping Sickness Commiss. London, 1903, Nr. 2, p. 64.
Low & Castellani, Report on Sleeping Sickness from its clinical aspects. Ibid., 1903, Nr. 2. p. 14.
Manson, A case of Trypanosoma in a European. Journ. of rop. Med., 1902, 1. Nov., p. 330. — Ders., Trypanosomiasis on the Congo. Ibid., 1903, 16. März, p. 85. — Dasselbe, In Brit. Med. Journ., 1903, 1, 28. März, p. 720.
Manson & Daniels, Case of Trypanosomiasis. Brit. Med. Journ., 1903, 30. Mai, p. 1249.
Manson & Mott, African Lethargy etc. Transact. of the Pathol. Soc. of London, 1900, Bd. 51, Teil 2, S. 99.
Marchoux, Rôle du pneumocoque dans la pathologie et pathogenie de la maladie du sommeil. Pasteur Annales, 1899, XIII, p. 193.
Mott, F. W., The changes in the central nervous system of two cases of Negro lethargy. Brit. Med. Journ., 1899, II, p. 1666. — Ders., s. Manson.
Nabarro (s. Bruce).
Renner, Trypanosomiasis or Sleeping Sickness in Sierra Leone. Journ. of Trop. Med., 1904, 15. Nov., p. 349.
Ross (s. Boyce).
Ruata, Trypanosomiasis in man. Journ. of Trop. Med., 1904, 16. Mai, p. 147.
Sambon, The elucidation of Sleeping Sickness. Journ. of Trop. Med., 1904, p. 61, 68, 87.
Sherrington (s. Boyce).
Taylor & Currie, A case of Trypanosomiasis. Brit. Med. Journ., 1905, 4. Febr.
Thomas & Linton, A comparision of the animal reactions of the trypanosomes of Uganda and Congo Free State sleeping sickness with those of the trypanosoma gambiense (Dutton). Lancet, 1904, I, 14. Mai, p. 1337.
Todd (s. Christy, Dutton & Todd), (s. Dutton, Todd & Christy).
Tulloch (s. Gray).
Ziemann, Ist die Schlafkrankheit der Neger eine Intoxikations- oder Infectionskrankheit? Centralbl. f. Bakt. 1. Abt., Bd. 32, Orig., Nr. 6, S. 413. — Ders., Bericht über das Vorkommen des Aussatzes Lepra, der Schlafkrankheit, der Beriberi u.s.w. in Kamerun. Deutsch. med. Wochenschr., 1903, 2. Abt., Nr. 14, S. 250.

Therapeutische Versuche bei Trypanosomenkrankheiten.

Bei den überraschenden Erfolgen, die mit der medikamentösen Behandlung der Malaria erzielt wurden, lag es nahe, auch bei den Trypanosomenseuchen solche zu versuchen. Leider ist der Erfolg bisher ein fast ganz negativer und von allen vielen untersuchten Körpern sind es bisher überhaupt nur einige wenige, die einen gewissen Erfolg boten.

1. Normales menschliches Serum erwies sich bei Untersuchungen von Laveran & Mesnil bei kleinen Tieren als Präventiv- und Heilmittel gegen Nagana in gewissem Grade. 0,5—1 ccm menschliches Serum einer Maus injiziert, brachte die Trypanosomen nach 24 bis 36 Stunden zum Verschwinden, ebenso 1—2 ccm bei Ratten (100 g Ge-

wicht). Die Trypanosomen kamen aber nach 4—8 Tagen meist wieder, vereinzelt erst nach 18—19 Tagen. In vier Fällen wurde Heilung bei Mäusen erzielt und dies schon durch eine resp. zwei Injektionen; in anderen Fällen konnten auch wiederholte Injektionen stets nur Remissionen, nie Heilung erzeugen. In vitro hat das menschliche Serum keine agglutinierenden Eigenschaften, im Tierversuche bringt es die Parasiten zum Zerfall. Eine Erwärmung auf 56° während einer Stunde schwächte die Wirkung nur etwas ab, auf 62° zerstörte sie. — Präventivwirkungen dieses Serums waren stets nur sehr gering.

Auch bei Mal de Caderas und bei Surra zeigte sich eine gleiche Einwirkung des menschlichen Serums auf die Parasiten.

Versuche bei natürlicher Infektion und größeren Tieren sind noch nicht gemacht und es würde sich selbstredend auch eine weitere Anwendung in praxi selbst bei günstigen Erfolgen kaum erreichen lassen.

2. Arsenik. LINGARD hat als erster in Indien bei Pferden Natrium arsenicosum gegen Surra verwandt und sehr günstige Erfolge erzielt durch bedeutende Verlängerung des Lebens, in einem Falle sogar Heilung. BRUCE wandte es dann gegen Nagana an und seitdem ist es bei allen Trypanosomenseuchen bereits in verschiedenster Form erprobt worden, auch beim menschlichen Trypanosomenfieber. Die Wirkung ist vor allem eine längere Erhaltung des Kräftezustandes; eine eigentliche Heilung wird wohl kaum erzielt und es kann sich also nur um längere Remissionen handeln. Die Anwendung muss jedoch eine langdauernde sein, die Dosierung nicht zu gering (CHICHESTER, s. Litteraturverz.). Beim Menschen wird es meist als Solutio Fowleri gegeben. — Es empfiehlt sich also alle Fälle (insbesondere die menschlichen), so lange wir ein besseres Mittel nicht kennen, mit Arsenik zu behandeln.

3. Trypanrot. 1904 berichteten EHRLICH und SHIGA, dass sie mit einem roten Farbstoff der Benzopurpurinreihe bei Caderas- und Naganamäusen Heilung bezw. Besserung erzielt hätten. Ihre Versuche sind inzwischen, von LAVERAN & MESNIL besonders, nachgeprüft und bestätigt worden. Das Trypanrot bringt bei kranken Mäusen in 24 bis 48 Stunden die Trypanosomen zum Schwinden. Besonders bei Mal de Caderas ist die Wirkung prompt. EHRLICH und SHIGA fanden, dass die Wirkung auf einer Zerstörung der Trypanosomen im Tierkörper beruht, durch diese bekommen die Tiere eine gewisse Immunität, die bis 3 Wochen andauern kann; es werden also beim Zerfall der Trypanosomen immunisierende Substanzen frei. GREIG & GRAY erklären die Wirkung des Arseniks jetzt ebenso.

Versuche mit Trypanrot sind mit gewissem Erfolge auch bei größeren Tieren gemacht und auch bei menschlicher Trypanosomiasis in Betracht gezogen worden. Abgesehen von der Verfärbung der Haut aber, die durch den Farbstoff hervorgerufen wird, dürfen auch nicht zu weitgehende Schlüsse auf seine Wirkung durch Versuche bei Affen z. B. gezogen werden, da gerade bei Trypanosoma gambiense lange, latente Infektionen vorkommen, die Heilungen vortäuschen können.

4. Malachitgrün ist von WENDELSTADT empfohlen worden, er hat damit bei naganakranken Ratten gewisse Erfolge erzielt durch eine Lebensverlängerung von 41 Tagen gegenüber den Kontrolltieren.

5. Chrysoidin hat jüngst NEAVE bei einem trypanosomenfieberkranken Knaben mit gewissem Erfolge angewandt.

Außerdem sind jüngst von NISSLE Versuche mit Prodigiosusinfek-

tion gemacht worden, um durch die Gifte dieses Bakteriums ev. im Tierkörper schädlich auf die Trypanosomen zu wirken, doch sind die Ergebnisse bisher nicht befriedigend, besonders auch wegen der schweren Dosierbarkeit. Auch wir haben bereits mit verschiedenen Bakterienstoffwechselprodukten (u. a. mit Staphylotoxin) Versuche angestellt, ohne bisher endgültig günstige Resultate zu erzielen.

Bei der Beurteilung einer Wirkung von Medikamenten auf Trypanosomeninfektionen sind vor allem zwei Punkte zu berücksichtigen:

A. Es giebt eine ganze Reihe von Mitteln, die in vitro äußerst stark parasiticid wirken, im Tierkörper aber gänzlich versagen.

B. Es dürfen nicht durch den Ausfall der Versuche bei ganz kleinen Tieren (Mäusen und Ratten) Schlussfolgerungen auf günstige Erfolge bei den größeren Tieren gezogen werden. Denn einmal vertragen gerade diese Tiere meist ziemlich erhebliche Dosen der betreffenden Mittel und zweitens scheint es gerade bei ihnen (rasche Resorption?) leicht, die Parasiten zum Verschwinden zu bringen.

Im folgenden seien die wesentlichen bisher untersuchten Mittel (besonders durch Lingard, Laveran & Mesnil, Wendelstadt und Untersuchungen in unserem Institute) zusammengestellt, um weitere Arbeiten auf diesem wichtigen Gebiete zu erleichtern:

Arsenik u. s. Verbind.	Glycerin	Milchsäure
Adrenalin	Hefe	Natrium chlorat.
Albargin	Jodkalium	» carbonat.
Anilinviolett	Jodnatrium	Patentblau
Chloral	Jodfette	Pepsin
Chlorkalklösung	Jodwasser	Phenol
Chinin	Jodoform	Quecksilberjodid
Chinosol	Kakodylsaures Natrium	Ricin
Chrysoidin	» Chinin	Salicylsäure
Diastase	Kaliumbichromat	Senföl
Extr. filicis maris	» permanganat	Silbersalze
Eisensalze	» quecksilberjodid	Sublimat
Formol	Kalilauge	Therpentin
Frauenmilch	Kamphersäure	Toluidinblau
Fuchsin	Malachitgrün	Trypanrot
Galle von infiz. Tieren (+ Glycerin)	Methylenblau	Vanadium
	Methylenazur	Wasser

Literatur.

Brumpt & Wurtz, Essai de traitement de la maladie de sommeil expérimentale. Soc. de Biol., 1904, t. 1, p. 756.

Chichester, Arsenic in the treatment of trypanosomiasis in cattle in Nigeria. Journ. of Trop. Med., 1904, vol. 7, p. 196. (Sehr gute Erfolge mit subkutaner Einspritzung bei Rindvieh, jeden dritten Tag 0,25 Acid. arsenic. gegeben und die Trypanosomen verschwanden aus dem Blut. Schon nach 48 Stunden deutliche Besserung. Die Tiere waren aus Westindien importiert.)

Ehrlich & Shiga, Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 13/14.

Gautier, La médication arsénique dans la peste, le nagana, le mal de cadéras, la fièvre de Texas, la malaria. Bull. de l'Acad. de Méd., 1902, p. 574.

Laveran, Traitement et prevention du Nagana. Ann. de l'Inst. Past. 1902, p. 785. — Ders., Le trypanrot dans le traitement des trypanosomiases. Caducée, t. 14, 1904.

Laveran & Mesnil, Trypanosomes und Trypanosomiases. Paris 1904.

Lingard, Report on Surra. vol. 2, Teil 1. Bombay 1899, p. 61.

Moore, On the beneficial effects of sodium arseniate employed hypodermically in Tsetsefly disease in cattle. Lancet, 1904, vol. 2, 2. Juli, p. 15.

Neave, Note on the use of Chrysoidin in human trypanosomiasis. Lancet 1905, vol. 1, 17. Juni, p. 1645.

NISSLE, Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Arch. f. Hygiene, 1905, Bd. 53.
THOMAS, Some experiments in the traitment of trypanosomiasis. Brit. Med. Journ., 27. Mai 1905, vol. I, p. 1140.
WENDELSTADT, Ueber die Wirkung von Malachitgrün und anderen verschiedenartigen Stoffen gegen Naganatrypanosomen bei weißen Ratten. Deutsche med. Wochenschr., 17. Nov. 1904, Nr. 47, S. 1711.

Trypanosomen bei kleinen Säugetieren, Vögeln und Kaltblütern.

Es ist eine große Reihe von Trypanosomenbefunden bei kleinen Säugetieren, Vögeln und Kaltblütern bekannt; und nachdem einmal die Aufmerksamkeit auf diese Blutparasiten gelenkt war, werden fortwährend noch neue Arten beschrieben. Meist zeigen die befallenen Tiere gar keine Krankheitserscheinungen und es ist daher zweifelhaft, ob diesen Trypanosomen überhaupt pathogene Eigenschaften zukommen, oder ob sie sich — ähnlich dem Trypanosoma Lewisi — ihren Wirtstieren so angepasst haben, dass sie kaum für dieselben virulent sind. Der Gruppierung nach KOCH folgend, müssten die meisten dieser Trypanosomen in die erste Klasse der wohlcharakterisierten, konstanten eingereiht werden.

Es würde nicht dem Rahmen dieses Handbuches entsprechen, alle diese Trypanosomen zu beschreiben, es sollen aber der Vollständigkeit halber die wichtigsten Arten hier tabellarisch zusammengestellt werden.

I. Trypanosomen der kleinen Säugetiere.

1. Kaninchen: JOLIET & NABIAS, Soc. d'Anat. et Physiol. de Bordeaux, 16. Febr. 1891.
   PETRIE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1904, Bd. 35.
2. Meerschweinchen: KUNSTLER, C. r. Acad. Scienc., 1883, t. 97, p. 775.
3. Mäuse: DUTTON & TODD, Tryp. Expedition »Johnst. & Thomps. Jate Labor. Rep., 1903, vol. 5, p. 56—57«.
   THIROUX, C. r. soc. Biol., 27. Mai 1905, p. 885.
4. Hamster: KOCH, Mitt. a. d. kais. Ges.-Amt, 1881, Bd. 1, S. 8.
   v. WITTICH, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1881, Nr. 4.
5. Fledermaus: DIONISI, Atti d. Soc. p. g. Studi di Malaria, 1899, vol. 1, p. 145.
   TESTI, Boll. soc. zool. ital., 1902.
   SERGENT, ED. & ET., C. r. Soc. Biol., 14. Jan. 1905.
6. Eichhörnchen: LAVERAN & MESNIL, Trypanosomes et Trypanosomiasis, Paris 1904.
7. Ziesel (Spermophilus): CHALACHNIKOW, Recherch. sur les parasites du sang . . . Charkow 1888.

II. Trypanosomen der Vögel.

Bereits 1888 hat DANILEWSKY eine ganze Anzahl von Trypanosomen der Vögel genau beschrieben. Aber erst in den letzten Jahren wurden wieder genauere Studien aufgenommen, und es sind seitdem in allen

Ländern bei den verschiedensten Vogelarten Trypanosomen gefunden worden. Der Form nach sind nach LAVERAN & MESNIL drei Typen zu unterscheiden:

1. Trypanosomen nach dem Typus des Trypanosoma Lewisi,
2. Trypanosomen nach dem Typus des Trypanosoma rotatorium des Frosches,
3. lange, ganz schmale Trypanosomen, ohne freie Geißel, von einem besonderen Typus.

Neuerdings haben NOVY & MCNEAL nachgewiesen, daß die Vogeltrypanosomen sich äußerst leicht, viel leichter noch als Trypanosoma Lewisi auf Blutagar kultivieren lassen, und dass oft in Fällen, in denen sie niemals im Blut zu finden sind, sie durch die Kultur sich nachweisen lassen.

Ohne auf die zahlreichen Einzelbeobachtungen einzugehen, seien einige der wichtigsten Arbeiten hier angeführt:

Litteratur.

DANILEWSKY, Rech. sur les parasites du sang des oiseaux, Charkow 1889.
DUTTON & TODD, I rep. of the tryp. Expedit., Liverpool 1903.
LAVERAN, Sur un tryp. d'une chouette. C. r. Soc. Biol., 2. Mai 1903, t. 55, p. 328.
NOVY & MCNEAL, On the trypanosoma of birds. Journ. of infect. diseases, 1905, vol. 2, p. 286.

III. Kaltblütertrypanosomen.

Die Kaltblütertrypanosomen sind die längst bekannten Trypanosomen überhaupt, und zwar vor allem die Trypanosomen des Frosches. 1843 wurden diese Parasiten von MAYER und GRUBY genau beschrieben, später haben auch besonders DANILEWSKY und CHALACHNIKOW ihnen in ihren bereits zitierten Arbeiten ausführliche Beschreibungen gewidmet. Es sei erwähnt, dass auch die erste Trypanosomenfärbung nach der ROMANOWSKYschen Methode durch ZIEMANN bei den Froschparasiten 1898 erfolgte.

Das Charakteristische der Froschtrypanosomen, Trypanosoma rotatorium (MAYER) s. sanguinis (GRUBY), ist die außerordentliche Verschiedenheit ihrer Gestalt. DANILEWSKY unterschied schon neben einfachen, membranösen Formen, flache eingerollte und spiralige. Die meisten der bisher beobachteten Trypanosomenformen des Frosches sind wohl als zu Trypanosoma rotatorium gehörig zu betrachten; nur ein schmales, langes Trypanosoma, Trypanosoma inopinatum (SERGENT) aus Algier und Trypanosoma nelspruitense (LAVERAN) aus Transvaal scheinen besondere Arten darzustellen.

Fischtrypanosomen sind in großer Menge beschrieben worden, sie gehören nicht in den Rahmen dieses Buches. Eine genaue Zusammenstellung findet sich in LAVERAN & MESNILS »Trypanosomes und Trypanosomiases«.

Litteratur.

DANILEWSKY, Nouv. rech. sur les parasites des oiseaux. Charkow 1889.
DUTTON & TODD, I rep. of the tryp. Exped. Liverpool 1903.
GRUBY, Annal. sc. natur. zool., 1844, 3. sér., t. 1.
LAVERAN, Sur un nouveau Tr. d'une grenouille. C. r. Soc. Biol., 1904, t. 2.
LAVERAN & MESNIL, Sur la structure des Tryp. des grenouilles. Ibid., 1901, p. 678.

Die Tsetsefliegen = Glossinae (Wiedemann).

Die Tsetsen (wahrscheinlich = nsi-nsi« = Fliege, Fliege) wurden schon frühzeitig in Afrika als Ueberträger der Nagana angesehen. Sie gehören zur Insektenordnung der Dipteren, die nur ein Paar Flügel besitzen, während die Hinterflügel zu den Schwingkölbchen (Halteren) ausgebildet sind. In dieser Ordnung gehören sie zur Familie der Muscinae, die die Genera Beccarimyia, Stomoxys, Haematobia, Lyperosia und Glossina enthält. Diese Genera werden neuerdings in einer Subsectio Stomoxys zusammengefasst (Brauer und Bergenstamm). Ihnen ist als Stechfliege ein steifer, horniger Stechrüssel, ferner die Bildung von Fühlern (Antennen) gemeinsam.

Die Glossinae sind kleine bis mittelgroße Fliegen von ziemlich langem, schmalem Körperbau, der durch eine auffallende Haltung der Flügel in der Ruhe noch länger erscheint. Die Flügel werden nämlich beim Sitzen wagerecht übereinander, sich deckend, flach auf den Hinterleib aufgelegt (wie die Blätter einer Schere). An dieser Flügelhaltung allein ist die Fliege von allen anderen Stechfliegen erkennbar.

Weitere Characteristica sind:

1. Der Rüssel (Proboscis) ist, gegenüber den obigen vier anderen Gattungen eine feine, steife Hohlborste von der Länge des Rückenschildes, ohne Knickung mit einer zwiebelförmigen Verdickung am Ursprung.

2. Die Fiederborste (Arista) der Antenne ist bei Glossina doppelt gefiedert, d. h. jede einzelne Fieder trägt wieder sekundäre Fiedern; außerdem ist bloß die Vorderseite der Arista befiedert.

3. Die Männchen der Glossinen zeigen gegenüber ihren Verwandten eine Ausbildung der Genitalien in Form einer starken Hervorwölbung an der Unterfläche des siebenten Segmentes, das Hypopygium.

4. Die Tsetsen gebären lebendig und zwar nur einen Nachkommen. Sie gebären eine Larve von gelblich-brauner Farbe, mit 12 Segmenten, fast so groß als der Leib der Fliege selbst ($6^1/_2$ mm : $3^1/_2$ mm), die, nach der Geburt sich lebhaft fortbewegend, einen Schutz sucht, wo sie sofort einer Farbenänderung unterliegt, um nach einigen Stunden in eine braunschwarze Puppe verwandelt zu sein. Nach 6 Wochen kriecht eine Fliege aus ihr aus.

Es sind bisher 7 bestimmte verschiedene Glossinae beschrieben, nämlich Glossina palpalis, pallicera, pallidipes, longipalpis, morsitans, longipennis und fusca. Auf die Unterschiede dieser können wir hier nicht näher eingehen, die Betrachtung der Bilder (Taf. II) ergiebt ja schon das Wichtigste für Glossina palpalis und morsitans, für weitere Einzelheiten sei auf Austen und Sander verwiesen.

Lebensgewohnheiten der Glossinen.

Die Gattung Glossina ist, nach heutiger Anschauung, in ihrem Vorkommen auf Afrika beschränkt und zwar nur auf Gegenden, in denen auch in den kältesten Nächten die Temperatur mehrere Grad über Null bleibt. Diese Gegenden müssen ferner einen lichteren oder dichteren Baum- oder Buschbestand tragen. Meist wird angegeben, dass stets Flussläufe oder sumpfige Niederungen das Verbreitungsgebiet darstellen,

doch sind nach neueren Beobachtungen (Sander, Lommel) auch oft weit von Flüssen Tsetsen gefunden worden. Nach der Jahreszeit soll sich das Verbreitungsgebiet während der Regenzeit meist erheblich weiter ausdehnen. Innerhalb ihres Verbreitungsgebietes sind die Tsetsen aber nicht überall zu treffen, sondern auf eng begrenzte Oertlichkeiten (fly-belts = Fliegengürtel) beschränkt; es können dies oft wenig hundert Meter breite Flächen sein. Die Tsetsen gebrauchen alle Schatten zu ihrem Gedeihen, sie fehlen daher auf weiten baum- und buschlosen Steppen gänzlich. Die alte Angabe, dass sie menschliche Niederlassungen meiden, stimmt natürlich für Glossina palpalis nicht. Im Gegensatz zu anderen Stechfliegen fliehen sie Mist und Abfallstoffe. Allgemein wird angegeben, dass die Tsetse dem großen Wild folge, Theiler sagt sogar: »Großes Wild ohne Tsetse, aber keine Tsetse ohne großes Wild«; ob dies für alle Gegenden und alle Arten stimmt, ist noch unsicher. Auf die Beziehungen des großen Wildes zur Nagana ist ja im betreffenden Kapitel ausführlich hingewiesen.

Die Tsetsen sind sehr blutdürstig, sie stechen am liebsten vormittags und gegen Sonnenuntergang, nachts sind sie so wenig rege, dass schon lange die Erfahrung gelehrt hat, gefährliche fly belts nachts ungefährdet mit Vieh passieren zu können.

Die Fliege, die stechen will, fliegt äußerst rasch und so leicht auf den Körper, dass meist erst der Stich selbst bemerkt wird; dass sie ein summendes Geräusch beim Fliegen verursache, wird neuerdings vielfach bestritten. Der Saugakt selbst geschicht sehr rasch; meist in 20—30 Sekunden ist das Tier so vollgesogen, dass das Abdomen in Form eines wulstigen, roten Sackes herabhängt (Taf. II). Nach dem Saugen sucht die Fliege möglichst rasch einen Schutz unter Gras oder Gebüsch auf, um in Ruhe zu verdauen.

Der Stich selbst ist bald kaum bemerkbar, bald sehr schmerzhaft. — Ob außer Glossina palpalis und morsitans noch andere Glossinaarten als Ueberträger von Trypanosomen in Betracht kommen, ist noch unsicher.

Da bisher nur die Glossinen als sichere Ueberträger von Trypanosomenseuchen sich erwiesen haben, kann von Beschreibung anderer beschuldigter Arten abgesehen werden.

Litteratur.

Austen, A monograph of the Tsetse flies. London, Britisch Museum, 1903. — Ders., Supplement notes on the tsetse flies. Brit. Med. Journ., 17. Sept. 1904.

Brumpt, Sur une nouvelle espèce de mouche Tsétsé, la Glossina Decorsei n. sp. provenant de l'Afrique centrale. Soc. de Biol., 1904, vol. 1, p. 628.

Rogers, Note on the role of the horsefly in the transmission of Tryp. Infection. Brit. Med. Journ., 1904, vol. 2, p. 1454.

Sambon, The transmission of the sleeping sickness by flies of the genus glossina. Ibid., vol. 1, p. 696.

Sander, Die Tsetsen, Glossinae Wiedemann. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, Bd. 9, H. 5—8.

Stuhlmann, Notizen über die Tsetsefliegen. Ber. über Land- u. Forstwirtsch. in D.-Ostafrika, 1902, Bd. 1, Heft 2.

Theobald, Report on a collection of mosquitoes etc. Reports of the sleeping sickness Commission, 1903, No. 3.

1 2 3 4

5 6 7 8

9 10 17

11 14 18

12 15 19

13 16 20

21 22 23 24

25 26 27 28

29 30 31

32 33

34 35

1

2

5

7

10

8

Taf. II.

3

4

6

9

11

1 2 3
4 5 8
6 7
9 10 11 12
13 14

Dr. Fülleborn phot.

Nocht-Mayer, Trypanosomen.

Crayondruck von J. B. Obernetter, München.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

(Die Präparate sind nach Giemsa gefärbt; Vergr.: Zeiss Immers. 1/12, Okul. 4.)

Fig. 1—8. Trypanosoma Lewisi in Rattenblut.
- Fig. 1. Kleinste Formen.
- Fig. 2. Männliche Form (aufgelockerter Kern, blasses Protoplasma).
- Fig. 3. Weibliche Form (sehr dichtes Protoplasma).
- Fig. 4. Geblähte, große Form, zur Teilung sich anschickend.
- Fig. 5—8. Teilungsstadien.

Fig. 11—13. Trypanosoma Evansi (Surra) in Rattenblut.

Fig. 14—16. Trypanosoma equinum (Mal de Caderas) in Mausblut. (Charakteristisch ist die Kleinheit der Blepharoplasten.)

Fig. 17—20 Trypanosoma Brucei (Nagana), Rattenblut.
- Fig. 17. Zur Demonstration der starken Infektion.
- Fig. 18 u. 19. Trypanosoma mit spitzem und stumpfem Hinterende.

Fig. 21—24. Trypanosoma equiperdum (Dourine) im Meerschweinchen.

Fig. 25—35. Trypanosoma gambiense (Menschliche Trypanosomenseuche).
- Fig. 25 u. 26. Im Blute bei Trypanosomenfieber (Fall Günther u. Weber, Hamburg).
- Fig. 27. Trypanosoma vom gleichen Falle in Affenblut.
- Fig. 28. Aus der Cerebrospinalflüssigkeit bei Schlafkrankheit (Europäer S., Hamburg).
- Fig. 29 u. 30. Trypanosoma vom gleichen Falle in Affenblut.
- Fig. 31. Trypanosoma vom gleichen Falle im Knochenmarke von Kaninchen.
- Fig. 32 u. 33. Trypanosoma vom gleichen Falle im Rattenblute.
- Fig. 34. Centrifugierte Cerebrospinalflüssigkeit bei Schlafkrankheit (Fall, Fig. 28).
- Fig. 35. Gesichtsfeld von Blut bei Trypanosomenfieber im Anfalle (Fall Fig. 25 und 26).

Tafel II.

(Verkleinerung der Wandtafel des Inst. f. Schiffs- u. Tropenkrankheiten, Hamburg.)

- Fig. 1 u. 2. Glossina palpalis (ca. 5 fach).
- Fig. 3 u. 4. Glossina morsitans (ca. 5 fach).
- Fig. 5. Antenne (Fühler) mit Arista (Fühlerborste) von Glossina morsitans.
- Fig. 6. Kopf mit Stechapparat von Glossina.
- Fig. 7. Glossina morsitans, sitzend, von der Seite in nüchternem Zustande.
- Fig. 8. Glossina morsitans, sitzend, von der Seite, nach dem Saugen.
- Fig. 9. Glossina morsitans, sitzend, von oben. (Zur Darstellung der charakteristischen Flügelhaltung).
- Fig. 10. Larve von Glossina palpalis.
- Fig. 11. Puppe von Glossina palpalis.

Tafel III.

Die Mikrophotogramme 1—12 sind nach Präparaten (Giemsafärbung), ohne jede Retouche angefertigt; Vergrößerung 1000 fach.

- Fig. 1. Agglomeration von Trypanosoma Lewisi durch normales Pferdeserum.
- Fig. 2. Rosette aus einer 24 tägigen Kultur von Trypanosoma Lewisi.
- Fig. 3. Trypanosomenform von Spir. Ziemanni im Blute von Athene noctua (♀).
- Fig. 8. Ruhestadium von Spirochaete Ziemanni im Blute von Athene noctua. (♂). Fig. 3 und 8 von Dr. Fülleborn präp.
- Fig. 4. Tryp. gambiense in Rattenblut (schmale Form mit groben Granulis).
- Fig. 5. Trypanosoma der Schweine in Ostafrika. (Ochmann präp.)
- Fig. 6. Trypanosoma gambiense in Affenblut.
- Fig. 7. Trypanosoma gambiense in Affenblut; Geschlechtsdifferenzen.
- Fig. 11 u. 12. Trypanosoma gambiense in Affenblut; Kugelformen. Fig. 6, 7, 11 und 12 von Brumpt infizierter Affe.
- Fig. 9. Trypanosoma Brucei in Hundeblut, Degenerationsform.
- Fig. 10. Trypanosoma Lewisi, anormale Formen.
- Fig. 13. Perivaskuläre Rundzelleninfiltration im Gehirn bei Schlafkrankheit (Schnittpräparat, Zeiss Okul. 1, Objektiv A A).
- Fig. 14. Dasselbe. (Zeiss, Okul. 1, Objektiv D D.)

II.

Piroplasmosen.

Von

Dr. Claus Schilling,

Abteilungsleiter am kgl. Institut für Infektionskrankheiten, Berlin.

Mit 1 Tafel.

1. Die Piroplasmose des Hundes.

Das Wesen der Piroplasmose des Hundes ist eine Zerstörung der roten Blutkörperchen. Icterus, Fieber, Anämie und Hämoglobinurie sind die hervortretendsten Symptome der Erkrankung. Der spezifische Erreger ist ein Protozoon, er steht dem von SMITH & KILBORNE entdeckten *Piroplasma bigeminum* sehr nahe. Er dürfte am besten als »*Piroplasma canis*« bezeichnet werden. Seine Entwicklung ist noch nicht näher bekannt.

Die ersten Beobachtungen über eine durch Hämatozoen verursachte Erkrankung der Hunde stammen aus Italien. Die Mailänder Forscher PIANA & GALLI-VALERIO haben im Jahre 1895 kleine Körperchen beschrieben, welche sie in den roten Blutkörperchen kranker Hunde entdeckten. Sie erkannten auch ihre Aehnlichkeit mit den von SMITH & KILBORNE beschriebenen Parasiten des Texasfiebers und nannten sie: Piroplasma bigeminum, var. canis. 3 Jahre später untersuchte KOCH in Ostafrika Hunde und fand bei einem von ihnen Blutparasiten, »welche dem menschlichen Malariaparasiten mehr oder weniger ähnlich sind«. Es kann sich hierbei nur um Piroplasma canis gehandelt haben. HUTCHEON & ROBERTSON haben in Südafrika Untersuchungen über das »Gallenfieber« der Hunde angestellt und auch dort das charakteristische Piroplasma gefunden. Nun folgten die Mitteilungen von ALMY, LEBLANC, MARCHOUX, NOCARD u. a. (s. das Litteraturverzeichnis). Sie beweisen, dass Erkrankungen der Hunde, welche man in Südafrika als »biliary fever«, in Frankreich als »fièvre bilieure« oder »jaunisse maligne« bezeichnete, zu einer Gruppe zusammengehören, die man als »Piroplasmosis canis« bezeichnen muss. Vorläufig ist kein Grund vorhanden, eine »europäische« von einer »südafrikanischen« Form der Hundepiroplasmose zu trennen (NUTTALL). Die Differenzen, welche sich aus seiner Vergleichungstabelle ergeben, gehen nicht über das Maß individueller Schwankungen hinaus.

Im Jahre 1892 hat BABES in Rumänien einen Parasiten der roten Blutkörperchen bei Schafen entdeckt, denselben aber für einen Micrococcus erklärt. SMITH und KILBORNE gebührt das Verdienst, den Parasiten der Hämoglobinurie der Rinder als Protozoon erkannt und genau beschrieben zu haben. Ich halte es deshalb nicht für berechtigt, wenn STARCOVICI und neuerdings CHAUVELOT die ganze Gruppe der Piroplasmosen unter dem Namen »Babesiosen« zusammenfassen. Und außerdem sollte man doch der Unsitte, Krankheitsbezeichnungen und Personennamen zu verquicken, nicht weiter Vorschub leisten: »Grubyose«, »Schaudinniose«, »Leishman-Donovaniose«!

Es scheint mir auch nicht ausgeschlossen, dass eine Reihe von Fällen der in Deutschland vorkommenden »bösartigen Gelbsucht der Hunde« sich bei genauerer Untersuchung als Piroplasmose entpuppen dürfte. Denn die bisherigen Angaben (siehe z. B. FRIEDBERGER & FRÖHNER) über die Aetiologie dieser Krankheit sind recht vage, Blutbefunde werden nicht erwähnt, und man gewinnt den Eindruck, als würden ätiologisch ganz verschiedene Erkrankungen unter diesem Namen zusammengefasst.

Der Parasit. In frischen Blutpräparaten ist das Piroplasma des Hundes ziemlich schwer zu erkennen, zumal es kein Pigment besitzt. Die günstigste Zeit für die Untersuchung des frischen Blutes ist die Fieberakme, während deren man oft reichliche Parasiten finden kann. Das Piroplasma liegt dem roten Blutkörperchen an und senkt sich in seinen Körper ein und verdrängt dabei so viel von dem Plasma der Erythrocyten, dass es als heller Fleck erscheint. Die infizierten Blutkörperchen sind etwas größer und blasser als die anderen, der Parasit ist scharf gegen die Umgebung abgesetzt, sein Centrum ist stark lichtbrechend. Auf dem erwärmten Objekttische bewegt sich der Parasit auf bzw. in dem Blutkörperchen, indem er feine Pseudopodien aussendet. Die Bewegungen sind oft so energisch, dass das Blutkörperchen in Bewegung gerät. In der afebrilen Periode sah NOCARD keine Bewegungen an den abgerundeten Parasiten. Blut, mit einer durch Methylenblau schwach gefärbten Kochsalzlösung versetzt, zeigt die Parasiten schwach blau gefärbt, ohne sie abzutöten, und man vermag so die Vielgestaltigkeit der Piroplasmen deutlich zu erkennen. Die Pseudopodien können so fein und lang werden, dass sie »gewellte oder zusammengerollte Geißeln vortäuschen« (NOCARD). Die Größenverhältnisse des Parasiten schwanken gleichfalls nicht unbedeutend. Sie sind abhängig von dem Stadium der Krankheit und von dem Alter der Tiere. Bei jungen, frisch infizierten Hunden findet man die größten, bei alten, chronisch kranken Hunden die kleinsten Formen.

Die Fixierung und Färbung der Blutausstriche giebt feinere Details; speziell geeignet ist das Methylenblau-Eosingemisch nach ROMANOWSKY in seinen verschiedenen Modifikationen, besonders bequem in der neuesten von GIEMSA angegebenen Mischung. Der Parasit, so wie man ihn am häufigsten im Blute antrifft, besteht aus einer kleinen Menge von Protoplasma, nach ROMANOWSKY himmelblau gefärbt, und einem rotviolett gefärbten Chromatinkorne, das dem Kerne entspricht. Das Massenverhältnis zwischen beiden ist außerordentlich schwankend. Oft findet man ein ziemlich grobes Chromatinkorn, an welchem eben noch ein feiner Saum von Plasma erkennbar ist, in anderen Fällen wiederum übertrifft das Plasma die Menge der rot färbbaren Substanz um ein vielfaches. Die Kernstruktur der Piroplasmen ist noch nicht näher studiert. Die

Konturen des Plasmas sind gleichfalls sehr verschieden. In einer Anzahl der Fälle ist es annähernd ringförmig um ein weniger dichtes Centrum angeordnet, so dass man den Eindruck hat, als enthalte er seine Vakuole, die von Plasma umschlossen sei und die Chromatinmasse in das Plasma hineindrücke. Durch Verziehung dieser Form nach einer Seite hin entstehen die bekannten birnenförmigen Körper. Manchmal gehen von der ringförmigen Protoplasmamasse feinere oder gröbere Fortsätze aus. Nocard bildet Parasitenformen ab (Tafel V, Nr. 5, 1—10), welche eine ganze Anzahl von Chromatinkörnern enthalten, andere, die eine entschiedene Aehnlichkeit mit gewissen Stadien des Tertianparasiten der menschlichen Malaria haben. Für gewöhnlich ist das Chromatin in einem zackigen Klümpchen vereinigt, manchmal findet sich neben einem größeren Chromatinkorne noch ein kleines, eben wahrnehmbares Pünktchen. Mehrfache Infektion eines Blutkörperchens ist recht häufig (siehe unten).

Die eben beschriebenen Formen finden sich oft in größerer Zahl außerhalb der roten Blutkörperchen, namentlich dann, wenn der akute Anfall im Abklingen ist. Das Plasma ist dann mehr gleichmäßig verteilt; neben dem scharf konturierten Chromatinkörnchen sieht man sehr oft eine kleine Gruppe feiner hellroter Körnchen. Der Ausdruck »Kern« passt für ein solches Chromatinhäufchen nicht gut, und ob es irgend welche Funktion hat, kann man nicht entscheiden, ehe die Entwicklung dieser Parasiten genauer bekannt ist. An Analogien aus der Reihe der Protozoen würde es nicht fehlen (Trypanosoma, Leishman-Donovansche Körper u. s. w.).

Noch größer als im zirkulierenden Blute ist die Zahl der Parasiten in den inneren Organen. Man findet hier vorwiegend die runden Formen. In der Leber, den Nieren, dem Knochenmarke treten während der Fieberperiode auch Gebilde auf, welche Nocard als Teilungsstadien auffasst. Er schildert die Streckung des Kernes, das Auseinanderweichen seiner beiden Enden und endlich die vollkommene Teilung des Kernes und darauffolgend auch des runden Protoplasmaleibes durch eine Furchung. Allein die Zeichnungen, mit welchen er diese Vorgänge illustriert, sind doch anscheinend so sehr schematisiert, so dass man sich darnach den wirklichen Verlauf nicht recht vorstellen kann. Für eine einmalige oder mehrfach wiederholte Zweiteilung sprechen diejenigen Bilder, bei welchen zwei, vier, acht und 16 Parasiten in einem Blutkörperchen liegen. Fälle allerdings, in welchen drei, sechs, neun und zwölf Parasiten in einem Blutkörperchen sich finden, erklärt Nocard durch Zurückbleiben eines Teilstückes bei den folgenden Mitosen. Jedenfalls ist die Zahl der Parasiten in einem Blutkörperchen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine gerade (97,6% zu 2,3% nach Graham Smith).

Ich bin in der Lage, eine unveröffentlichte Beobachtung des Herrn Stabsarzt Dr. Fr. K. Kleine hier anzuführen. In den von ihm angefertigten Ausstrichen aus der Lunge piroplasmakranker Hunde finden sich die meisten Parasiten frei im Plasma. Eine große Zahl von ihnen hat neben einem größeren Chromatinkorne noch ein zweites kleineres, und gerade diese Parasiten zeichnen sich durch langgestreckte Gestalt aus (s. die Tafel). Andere sind rundlich oder oval, die Kontur des blau gefärbten, fein alveolär gebauten Plasmaleibes ist eine fein gezackte. Außerdem kann man in diesen Präparaten ganz vereinzelt große kreisrunde Körper, etwas kleiner als ein rotes Blutkörperchen, beobachten.

Unter diesen kann man zwei verschiedene Formen unterscheiden. Die eine hat ein dichtes, homogenes, graublau gefärbtes Plasma, im Innern einer hellen, etwas verzogenen Lücke liegt ein tiefrotes Chromatinkorn. Innerhalb dieses Chromatinkornes ist eine annähernd hufeisenförmige dunkelrote Masse eben noch erkennbar. Der Oeffnung des Hufeisens gegenüber lag manchmal eine punktförmige Verdichtung der chromatischen Substanz. Die zweite Form ist durch ein helles, zart blau gefärbtes Plasma ausgezeichnet, man findet eine wechselnde Zahl von annähernd gleich großen Chromatinkörnern (zwei bis sechs), selten mehr. An diese Bilder schließen sich andere an, welche nur als Teilungsformen, durch Zerschnürung der eben beschriebenen Körperchen entstanden, gedeutet werden können.

Galli-Valerio 1903 spricht von einer Vermehrung der Parasiten durch Sporulation und erwähnt Geißelformen, ohne diese Annahme genauer zu begründen. Ebenso will er die »Verlaufungen«, welche er zusammen mit Piana »am Rande einiger Parasiten, die im Plasma frei waren, beobachtet und gezeichnet« hat, den »Flagella« (Mikrogameten?), der Hämosporidien der Menschen- und Vogelmalaria genähert wissen. Ich kann bei dieser Gelegenheit nur die Aeußerung Nocards zitieren, welcher davor warnt, bei der Vielgestaltigkeit der Parasiten Flagellatenformen und ähnliches da anzunehmen, wo es sich nur um Protoplasmafortsätze handelt.

Nuttall beschreibt unter dem Titel »Geschlechtsformen?« wurstförmige, vakuolisierte Formen von 10—10,7 × 1,4—1,7 μ; sie sind offenbar sehr selten.

Die Größe der Parasiten in gefärbten Präparaten schwankt zwischen 0,7 und 3,6 μ.

Lässt man defibriniertes Blut stehen, so runden sich die Parasiten ab, lösen sich von den Blutkörperchen los und zerfallen in feinste Körnchen, um schließlich ganz zu verschwinden. Auch im Blutegel geht ein ähnlicher Auflösungsvorgang vor sich.

Man hat versucht, die Parasiten zu kultivieren, allein alle derartigen Experimente sind misslungen. Es dürfte sich vielleicht lohnen, diese Versuche wieder aufzunehmen, nachdem Novy und McNeal Trypanosomen im Kondenswasser vom Blutagar kultiviert haben, und nachdem Rogers und Christophers aus dem Leishmann-Donovanschen Körperchen sich Flagellaten entwickeln sahen. Piana & Galli-Valerio haben versucht, Entwicklungsstadien des Parasiten in der Zecke (Ixodes reduvius) zu finden, allein die Piroplasmen lassen sich (wenigstens in dieser Form) nur kurze Zeit in dem der Verdauung unterworfenen Blute nachweisen (siehe Anhang: Hämoglobinurie der Rinder).

Die klinischen Erscheinungen der »fièvre bilieuse« oder »jaunisse maligne« in Frankreich und des »malignant jaundice« oder »bilious fever« im Kapland decken sich so gut wie vollständig. Nocard unterscheidet zwei Formen, eine akute und eine chronische. Aus seinen Ausführungen geht hervor, dass diese Teilung in der That eine berechtigte ist. Denn es handelt sich offenbar bei der chronischen Erkrankung nicht bloß um den gelegentlichen Ausgang eines akuten Anfalles in langsame Heilung, sondern um Fälle, welche von Anfang an wesentlich verschieden verlaufen. Betrachten wir zuerst die akute Form.

Bei natürlicher Infektion, z. B. bei Jagdhunden, bei welchen man

den Tag der Infektion — auf der Jagd — feststellen konnte, verstrichen 7—10 Tage, bis die ersten Fiebererscheinungen auftraten. Bei experimentellen Infektionen durch Zecken vergingen 13—21 Tage. Die künstliche Infektion wirkt rascher, am schnellsten, wenn das Virus direkt in die Blutbahn gelangt. Die äußeren Erscheinungen sind die einer schweren Infektionskrankheit. Das Tier ist traurig, verweigert die Nahrung, trinkt aber viel, Erbrechen ist selten. Allmählich bilden sich Lähmungserscheinungen namentlich der hinteren Extremitäten aus und manchmal schon nach 18 Stunden (Theiler) bzw. 3—10 Tagen (Nocard) tritt der Tod ein.

Pathognomonisch für die Piroplasmose des Hundes ist die akute Anämie, die sich in Blässe und bläulicher Verfärbung der sichtbaren Schleimhäute kenntlich macht. Der Icterus der sichtbaren Schleimhäute ist gleichfalls eine sehr häufige und charakteristische Erscheinung, braucht aber nicht in allen Fällen einzutreten. Nocard sah ihn nur 30mal unter 63 Fällen.

Außerdem ist das am konstantesten beobachtete Symptom das Auftreten von Blutfarbstoff im Urin. Nocard sah es in sechs spontanen Fällen dreimal, bei 63 Uebertragungen 43mal, Nuttall bei sämtlichen Experimenten. Im Harn findet sich immer Eiweiß, selbst wenn noch keine Parasiten im peripheren Blute nachweisbar sind, und zwar scheint der Eiweißgehalt mit der Zahl der Parasiten im Blute zu steigen. Die Farbe des Urins ist, wenn Blutfarbstoff beigemengt ist, schwach rötlich bis kaffeegrundartig. Der Hämoglobingehalt beträgt bis 3,5 %. Nur in sehr schnell verlaufenden Fällen dauert die Hämoglobinurie bis zum Tode an, auch in tödlichen Fällen verschwindet die Beimengung von Blutfarbstoff gewöhnlich nach etwa 2 Tagen wieder. Das Fieber steigt jäh an, etwa bis 40°, bleibt 2—3 Tage hoch und fällt fast ebenso plötzlich bis unter die Norm ab. Bei jungen Hunden kommt es vor, dass das Fieber nicht zur Entwicklung gelangt, sondern die Temperatur bis zum Tode tief unter die Norm sinkt. Der Puls ist bis zu 160 Schlägen beschleunigt, klein und fadenförmig; die Atmung, 36—48mal in der Minute, ist mühsam, keuchend, oft von Winseln begleitet.

Das Blut hat ein dünnes, wässriges Aussehen. Das sich abscheidende Serum ist von aufgelöstem Farbstoff rot gefärbt. Die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt von 6,5—7 Millionen im Kubikmillimeter auf 2 Millionen, dagegen steigt die Zahl der weißen Blutkörperchen (normal 6—7000 im Kubikmillimeter) jäh bis auf 40000 an.

Oft verläuft die Erkrankung so schnell, dass trotz schwerster Intoxikationserscheinungen sich wesentliche pathologische Veränderungen nicht ausbilden. In solchen Fällen ist z. B. die Milz nicht wesentlich vergrößert. In anderen nicht so rapid verlaufenden Fällen schwillt die Milz bis zum Vierfachen des Normalen an, wird schlaff und dunkel gefärbt. Die Leber ist gewöhnlich in den ersten Stadien der Entzündung und kongestioniert; die Galle ist meist eingedickt und dunkel. Die Nieren weisen wechselnde Grade von Entzündung der Rinde auf und sind häufig mit kleinsten Blutungen durchsetzt. Der Herzmuskel ist manchmal blass, häufig ist das Endo- und Epikard mit Petechien gesprenkelt. Ist das Tier im akuten Stadium der Hämoglobinurie verendet, so enthält die Blase wie Pflaumenbrühe aussehenden Urin. Die Lungen sind in sehr schnell verlaufenden Fällen ödematös, oft von kleinsten Ekchymosen durchsetzt. Der Darmtractus bietet nur ganz inkonstante Befunde.

Die chronische Form der Erkrankung steht unter dem Zeichen der Anämie. Die Tiere sind schwach und indifferent, der Icterus ist höchstens angedeutet, ein Uebertritt von gelöstem Blutfarbstoff in den Urin wurde von NOCARD niemals konstatiert. Fieber fehlt meist, kann in einzelnen Fällen aber doch über 40° steigen und fällt dann in unregelmäßiger Lysis ab. Einmal hat NOCARD einen ausgesprochen quartanen Typus des Fiebers beobachtet. Die sichtbaren Schleimhäute nehmen einen blassbläulichen Farbenton an. Die Abmagerung ist eine intensive. Die Zahl der Blutkörperchen sinkt bis auf 1200000, doch konstatiert NOCARD die auffallende Thatsache, dass bei einer Zahl von 2760000 roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter ein Gehalt von 9,5% Hämoglobin vorhanden war. Die Anämie steigert sich merkwürdigerweise auch dann noch, wenn die Parasiten im peripheren Blute schon sehr spärlich geworden sind; ein Beweis dafür, dass die Infektion der zirkulierenden Erythrocyten mit Piroplasmen nicht die unmittelbare Ursache ihres Zugrundegehens sein kann, sondern dass ein anderweitiges schädliches Agens diese Zerstörung hervorruft. Ganz analog verhält es sich bei der menschlichen Malaria: selbst bei sehr spärlichem Parasitenbefunde kann, durch Chinin ausgelöst, die Lösung des Blutfarbstoffes und ein Schwarzwasserfieberanfall erfolgen.

Man findet in dem wässrigen Blute Megalocyten, außerdem viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Die Vermehrung der weißen Blutkörperchen ist noch größer als bei der akuten Form. Es wurden 54000, meist polynukleäre Leukocyten in Kubikmillimetern gezählt. Mononukleäre Leukocyten waren vielfach angefüllt mit roten Blutkörperchen, von denen die meisten Piroplasmen enthielten.

Pathologische Anatomie. Bei der Sektion chronischer Fälle ist die Blässe der Gewebe sehr deutlich. Die Milz ist auf das drei- bis vierfache vergrößert, dunkel blaurot, etwas weich, im Ausstriche finden sich massenhaft Parasiten. Die Leber ist blutreich, die Gallenblase ausgedehnt, die Galle sirupdick, dunkel und etwas krümelig. Die Nieren zeigen Entzündungserscheinungen und kleinste Blutungen, die Lungen sind ödematös und von Ekchymosen durchsetzt, unter dem Epi- und Endokard finden sich kleine Petechien. Das Knochenmark ist blutreich und sieht wie fötales Mark aus. Die histologischen Bilder fasst NOCARD dahin zusammen, dass alle Veränderungen abzuleiten sind von der äußersten Ausdehnung des Kapillarnetzes durch Massen von Blutkörperchen, von denen die meisten von Parasiten vollgepfropft sind. GRAHAM-SMITH, der offenbar mit einem sehr schwach virulenten Stamme arbeitete, fügt dem nichts wesentlich neues hinzu.

Die Diagnose kann annähernd aus den oben geschilderten Erscheinungen gestellt, aber nur durch den Blutbefund gesichert werden. Es kommt vor, dass man auch bei aufmerksamer Untersuchung verdächtiger Fälle mit dem Mikroskop keine Parasiten finden wird. Dann empfiehlt NOCARD die Ueberimpfung von Blut auf einen ganz jungen Hund. Dieser wird, wenn in dem Blute Piroplasmen vorhanden waren, an charakteristischer Piroplasmose erkranken.

Denn die Uebertragung erfolgt regelmäßig, wenn mit dem Blut, oder Gewebsaft Parasiten eingeführt werden. Das Blut kann bis zu 25 Tagen in der Kälte aufbewahrt werden, ohne seine Virulenz zu verlieren. Durch Erwärmen auf 43° wird sie zerstört.

Für den Zeitraum, welcher verstreicht, bis die Piroplasmen im Blute des infizierten Hundes auftreten, ist die Applikationsweise maßgebend:

bei intravenöser Infektion findet man schon nach 36 Stunden, oft aber auch erst nach 2 Tagen, Parasiten, bei subkutaner oder intramuskulärer Injektion dauert es 5—6 Tage. Akute Fälle enden im Mittel 3 Tage nach dem ersten Auftreten der Parasiten tödlich. Bei ganz jungen Hunden verläuft die Krankheit sogar in 36—40 Stunden.

Es sind ausschließlich Hunde, welche für diese Krankheit empfänglich sind. Alle anderen Tiere, welche Nocard und Robertson zu infizieren suchten, waren refraktär. Der zuletzt genannte Forscher glaubt durch Hundepassagen eine Steigerung der Virulenz erzielt zu haben.

Uebertragung. Die Piroplasmen des Hundes werden durch Zecken übertragen. Lounsbury (zitiert nach Nuttall) hat ermittelt, dass für Südafrika Haemophysalis leachii (Andouin) der Wirt des Piroplasma ist. Das prall mit Blut angefüllte Weibchen fällt von dem Hunde ab und legt am Boden einen großen Haufen Eier ab. Die auskriechenden sechsbeinigen Larven heften sich wieder an einem Hunde (oder anderem Warmblüter?) an und saugen sich voll. Aber in diesem Stadium sind sie nicht fähig die Krankheit zu übertragen. Zum Zwecke der Häutung verlassen sie wiederum den Hund, um, nach dem Ausschlüpfen der achtbeinigen Nymphe, sich auf einem neuen Hunde anzusetzen. Aber auch in diesem Stadium findet keine Uebertragung statt. Erst wenn die achtbeinige Nymphe sich, wiederum am Boden, in das Geschlechtstier verwandelt und einen Hund gefunden hat, an welchem sie sich anheften konnte, geht endlich die Uebertragung der Parasiten vor sich. Der ganze Umwandlungsprozess vom Ei bis zur geschlechtsreifen Zecke dauert mehrere Wochen. Während dieser Zeit muss also der Parasit im Körper der Larve, bzw. Nymphe, bzw. Geschlechtstier, verweilen. Es ist, in Analogie mit gewissen Sporozoen, z. B. der menschlichen Malaria, sehr wahrscheinlich, dass das Piroplasma in der Zecke eine Entwicklung durchmacht, die so lange Zeit in Anspruch nimmt, als die Entwicklung des infizierten Eies zur geschlechtsreifen Zecke dauert. Auch in der vollentwickelten Zecke, die Nuttall 5—6 Monate hungern ließ, waren die Keime noch erhalten und wurden übertragen.

Die Thatsache, dass Larven und Nymphen, welche von einer infizierten weiblichen Zecke abstammen, die Krankheit nicht übertragen, wird von Motas für *Rhipicephalus bursa* bei der Piroplasmose des Schafes bestätigt. Ein Unterschied besteht darin, dass Rhipicephalus bursa die erste Häutung auf dem Schafe durchmacht und erst zur zweiten Häutung (Nymphe — Geschlechtstier) das Schaf verlässt. Die Schafe, von welchen die Larven und Nymphen Blut gesogen hatten, waren gegen nachfolgende Injektionen mit dem Virus der »Carceag« nicht immun.

Ixodes reduvius verlässt, wie Kossel feststellte, vor jeder Häutung den Wirt. Von der dritten Woche nach dem Ausschlüpfen aus dem Ei an, sind die Larven, welche von einer infizierten Zecke stammen, infektionsfähig. Bei Piroplasma bigeminum dauert der Teil der — vorläufig hypothetischen — Entwicklung und Wanderung des Parasiten, welcher sich in Ei und Larve abspielt, etwa 3 Wochen. Auch Nymphen, welche als Larven an einem kranken Rinde gesogen haben, übertragen vielleicht die Krankheit.

Piana & Galli-Valerio, fanden an ihren piroplasmakranken Jagdhunden nur Ixodes reduvius. Bowhill & Le Doux sammelten von

kranken Hunden bei Grahamstown sowohl Haemophysalis leachii als Rhipicephalus decoloratus. NOCARDS spontan erkrankte Hunde waren nur mit Dermacentor reticulatus besetzt. Demnach ist für die Piroplasmose der Hunde in Europa die übertragende Zeckenart noch nicht mit Sicherheit ermittelt.

Wenn man die Versuchsprotokolle, welche die einzelnen Forscher geben, untereinander vergleicht, so ist es auffallend, wie ungleich die Virulenz des Impfmateriales ist. NOCARD z. B. hat junge Hunde mit einem Tropfen parasitenhaltigen Blutes in wenigen Stunden getötet. Von einem anderen (spontanen?) Falle hat er Impfmaterial gewonnen, welches in einer Serie von Uebertragungen immer wieder eine ausgesprochen chronische und spontan abheilende Form der Erkrankung erzeugte. ROBERTSON hat das Blut von einem »gesalzenen« Hunde zu verschieden Zeiten, aber auch in verschiedenen Mengen auf Hunde verimpft. Fünf Monate nachdem die akute Erkrankung des betreffenden Hundes abgelaufen war, töteten 2 ccm von seinem Blute erst in 34 Tagen, 20 ccm schon in 8 Tagen. Er erwähnt nicht, wie stark die Virulenz des Blutes dieses Hundes im akuten Stadium war, auch fehlen (im Referate von NUTTALL) Angaben über Parasitenbefunde. GRAHAM-SMITH tödete zwei Hunde durch infizierte Zecken erst nach 23tägiger Krankheit; subkuten mit Material von diesen Tieren infizierte Hunde gingen nach 13—47 Tagen ein.

Jedenfalls giebt es in Frankreich sowohl als in Südafrika stark und schwach wirksame Parasiten, die ihre Virulenz durch Generationen hindurch beibehalten. Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich annehme, dass es sich bei der Piroplasmose des Hundes ähnlich verhält, wie z. B. bei der Nagana, wo die Schwankungen in der Virulenz der Parasiten gleichfalls bedeutende sind. KOCH spricht in seinem letzten Vortrage über Trypanosomen geradezu von »Stämmen«. — Aus den bisher veröffentlichten Versuchen lässt sich leider nicht mit Sicherheit entnehmen, ob die verschieden virulenten Piroplasmenstämme stets von spontanen Fällen gewonnen wurden. Es wäre z. B. von Interesse, zu konstatieren, ob die Virulenz der Parasiten im Verlaufe der Erkrankung bei demselben Tiere schwankt. Der erwähnte schwach wirksame »Stamm« NOCARDS kam von einem Hunde aus dem Stadium der Abheilung des Krankheitsprozesses. Ist die Virulenz eines solchen Stammes in den ersten Tagen der Krankheit eine höhere? Giebt es eine Virulenzkurve eines Stammes? Dass lediglich die Anzahl der eingebrachten Piroplasmen maßgebend sei, bestreitet NOCARD und THEILER pflichtet ihm bei. Dieser konnte mit dem Blute »gesalzener« Hunde, in deren Blute mikroskopisch keine Parasiten mehr aufzufinden waren, akut tödliche Infektionen hervorrufen.

Auch das Alter des Tieres ist von großem Einfluss; junge Tiere sind hoch, erwachsene dagegen weniger empfänglich.

Ueber angeborene Immunität bei Piroplasmose der Hunde hat F. K. KLEINE Versuche angestellt und mir freundlichst gestattet, einstweilen die Resultate zu veröffentlichen. Hündinnen, welche einen Anfall von Piroplasmose überstanden haben, vererben eine passive Immunität auf ihre Jungen. Durch das Säugen wird die Dauer dieser Immunität verlängert. Allmählich verschwindet sie. Werden die Jungen zu einem Zeitpunkte, wo sie gerade noch ausreicht, um die natürliche Infektion abzuschwächen, von Zecken infiziert, so erwerben sie eine dauernde aktive Immunität. — NOCARD hat fünf Hunde, bei welchen

die Erkrankung seit 2—6 Monaten abgelaufen war, nachträglich mit voll virulentem Materiale geimpft. Bei zweien dieser Tiere traten neuerdings vorübergehend Parasiten auf, eines hatte gleichzeitig eine einmalige Temperaturerhöhung, von da ab waren die Parasiten mikroskopisch nicht mehr nachweisbar und die Temperatur normal. Lounsbury fand, dass diese aktive Immunität 2 Jahre nach der Infektion wieder erloschen war, und er ist der Ansicht, dass es unter natürlichen Verhältnissen einer immer wiederholten Infektion durch den Stich infizierter Zecken bedarf, um die einmal erworbene Immunität dauernd auf ihrer Höhe zu erhalten. Als Ursache der Immunität betrachtet Nocard die intensive Thätigkeit der Phagocyten. Doch dürfte es den Verhältnissen wohl mehr entsprechen, wenn man, wie bei anderen Krankheiten, annimmt, dass die Phagocyten nicht als Erzeuger der Immunität wirken, sondern lediglich Blutkörperchen, welche durch das Anhaften von Parasiten bereits geschädigt sind, in ihren Körper aufnehmen und verdauen.

Handelt es sich wirklich bei den erwähnten Versuchen um Immunität? Nocard hat unter fünf spontan geheilten Hunden zwei gefunden, bei welchen nach der zweiten Impfung mit virulentem Materiale, $2^1/_2$ bzw. 3 Monate nach Ueberstehen der Krankheit, neuerdings Parasiten im zirkulierenden Blute mikroskopisch nachzuweisen waren. In diesen Fällen war die durch das Ueberstehen eines Anfalles erworbene aktive Immunität nur eine partielle.

Bei Nocard finde ich keine Angaben, wie lange, nach Ablauf der Erkrankung, das Blut seiner spontan geheilten Tiere noch infektiös war. Nach Robertsons Versuch bleiben mindestens 5 Monate hindurch noch so viel Parasiten im Körper zurück, dass in 2 ccm Blut eine genügende Zahl enthalten ist, um eine, wenn auch erst spät tödliche Erkrankung hervorzubringen. Theiler konnte das Blut spontan geheilter Hunde noch 1 Jahr nachher mit Erfolg verimpfen. Marchoux macht folgende Bemerkung: »Wenn man bei Hunden, welche vorher infiziert worden waren, bei denen aber auch die sorgfältigste Untersuchung des Blutes keine Parasiten mehr finden ließ, durch irgend ein Mittel Fieber erzeugte, so brachte man dadurch die endoglobulären Parasiten wieder zum Vorschein. Es trat bei unseren Hunden dasselbe Phänomen auf, welches Nicolle schon für Rinder, welche Parasiten (des Texasfiebers) beherbergen, mitgeteilt hat, bei denen nämlich jede neue Infektion einer neuen Erschließung (éclosion) der Piroplasmen entspricht.«

Es verhält sich also bei der Piroplasmose des Hundes ähnlich wie beim Texasfieber und der Tsetsekrankheit. Obwohl das betreffende Tier keinerlei Krankheitserscheinungen mehr zeigt, erhalten sich die Piroplasmen trotzdem noch lebend und infektionskräftig. Schröder hat für das amerikanische Piroplasma bigeminum nachgewiesen, dass es sich bis zu 6 Jahren im Körper des Rindes zu halten vermag, ohne auch nur die geringsten Erscheinungen bei seinem Wirte hervorzurufen; und Koch fand im Jahre 1903 bei einem Rinde, welches er im Jahre 1897 mit Nagana infiziert hatte, noch Tsetseparasiten vor. Man könnte in diesem Falle von Symbiose sprechen, allein ich halte diesen Ausdruck, welcher ja bezeichnen soll, dass der Parasit keinerlei schädliche Wirkung auf seinen Wirt ausüben kann, in diesen Fällen nicht für zutreffend, denn nach den erwähnten Beobachtungen, z. B. von Marchoux, bedarf es nur einer Störung des Gleichgewichtzustandes zwischen Parasit und Wirt, um dem erstgenannten Gelegenheit zu geben, wiederum seine krankheiterregenden Eigenschaften zu entfalten. Auch

hierin tritt die Aehnlichkeit der Piroplasmosen mit der menschlichen Malaria hervor. Die Rezidive dieser Krankheit werden häufig von Gelegenheitsursachen, z. B. Erkältungen, heftigen Erregungen u. a. ausgelöst.

Höchst interessante Versuche hat NOCARD mit dem Serum von Hunden angestellt, welche die Krankheit überstanden hatten, also »gesalzen« waren. Das Serum geheilter Hunde wirkt parasiticid, wenn man es im Verhältnis von $1^1/_2$—5 zu 1 mit virulentem Blute mischt. Leider schildert NOCARD die Wirkung solchen Serums in vitro auf die Parasiten selbst nicht*). Impfungen mit einer solchen Blut—Serummischung erzeugen keine Krankheit und verleihen auch weder aktive noch passive Immunität: die so vorbehandelten Tiere erliegen einer zweiten Impfung mit virulentem Blute. Spritzt man Serum und virulentes Blut zeitlich oder örtlich getrennt ein, so ist das Serum fast unwirksam, der letale Verlauf der Krankheit wird nur etwas verzögert. Nur in ganz hohen Dosen (13,5 ccm) und einem schwach virulenten Blute gegenüber vermag das Serum den Ausbruch der Krankheit zu verhindern.

NOCARD versuchte nun bei Hunden, welche die Krankheit überstanden hatten, durch widerholte Einspritzungen stark virulenten Blutes (bis zu 52 ccm) die Immunität dieser Tiere zu verstärken und ein höherwertiges Serum zu gewinnen. Solches Serum wirkt in der That, zu gleichen Teilen mit Blut gemischt, parasitentötend, vermag aber in dieser Mischung gleichfalls keine Immunität zu verleihen. Diese parasiticide Eigenschaft soll bei Erwärmung auf 56—57° C verschwinden. Leider führt NOCARD kein hierauf bezügliches Experiment an.

Auch wollen folgende Versuche damit nicht recht übereinstimmen. 2,5 Teile Serum, welche $^1/_2$ Stunde auf 57° erhitzt waren, mit einem Teile virulenten Blutes gemischt, gaben keine Erkrankung. Ferner: 2,5 Teile erhitzten Serums und ein Teil Blut gemischt, dann dreimal centrifugiert, zweimal mit Kochsalzlösung ausgewachen und dann einem Hunde injiziert, rief keine Reaktion hervor. So weit sich dies aus den Protokollen verfolgen läßt, scheinen diese beiden Beobachtungen doch darauf hinzuweisen, dass auch das erhitzte Serum die Parasiten abzutöten vermag.

Bemerkenswert ist die Thatsache, dass dasselbe erwärmte Serum eine deutlich schützende Wirkung äußert. NOCARD spritzte vier Hunden 3—5 ccm dieses Serums und 24 Stunden später virulentes Material ein; sämtliche blieben gesund, hatten auch keine Piroplasmen im Blute. Eine zweite Impfung dieser Tiere führte zu ungleichmäßigen Resultaten. Steigerte er die Menge des Virus oder ließ er längere Zeit nach der Serumapplikation verstreichen, so konnte er höchstens eine Verlangsamung des Verlaufes der Erkrankung erzielen.

Die heilende Wirkung des Serums zeigt sich darin, dass es, 42 Stunden nach dem virulenten Virus eingespritzt (20 ccm), das Auftreten jeder Krankheitserscheinung verhindert, obwohl vom 5. bis zum 14. Tage nach der Viruseinspritzung Parasiten im Blute erscheinen. Sind aber die Parasiten einmal im Blute erschienen, so ist die gleiche Serumdosis völlig wirkungslos.

---

*) Bei Rindern, welche mit Nagana infiziert waren, konnte SCHILLING ebenfalls parasiticide Stoffe im Blutserum nachweisen, und MARTINI hat eine schützende Wirkung des Serums von Rindern, welche mit abgeschwächten Naganastämmen vorbehandelt waren, konstatiert.

Sehr interessant sind ferner die Versuche NOCARDS bezüglich der Wirkung des Blutserums einer Tierart, welche gegen die Erkrankung refraktär ist. Ein Schaf erhielt im ganzen 290 ccm virulenten Blutes einverleibt. Das Serum dieses Tieres wirkte deutlich parasitentötend, wenn auch weniger intensiv als das eines hoch immunisierten Hundes. Diese Eigenschaft des Serums soll gleichfalls durch Erhitzen auf 56 bis 57° verschwunden sein. Nach der Erwärmung auf 57° hatte dieses Serum des Schafes, 24 Stunden vor dem Virus einem Hunde eingespritzt, nur eine ganz schwach präventive Wirkung.

Das Serum dieses Schafes wirkte stark hämolytisch auf Hunde-Erythrocyten. Man könnte glauben, dass die Wirkung darauf beruhe, dass die von Parasiten befallenen Erythrocyten zuerst durch das Serum gelöst werden und dadurch vielleicht die frei gewordenen Piroplasmen zu Grunde gehen. Aber ein für Hundeblutkörperchen stark hämolytisches Serum schwächte, mit piroplasmenhaltigem Hundeblut gemischt, die Wirkung dieses Virus nicht im mindesten ab.

Diese Versuche NOCARDS beweisen, dass es auch bei Erkrankungen, welche durch Protozoen hervorgerufen werden, im Falle einer Heilung zur Entwicklung von parasiticiden und präventiv wirkenden Stoffen im Blute kommt, und dass diese Schutzstoffe in solchen Mengen ins Serum übergehen, dass ihre Einspritzung den Ausbruch der darauf folgenden künstlichen Infektion verhindern bzw. die Infektion kupieren kann.

Blut, welches 14 Tage bei Sommertemperatur gehalten war, rief keine Erkrankung hervor, verlieh dem Tiere jedoch eine gewisse partielle Immunität. Das betreffende Tier überstand die auf eine zweite Impfung mit virulentem Blute folgende Erkrankung. 15 ccm eines 19 Tage lang konservierten Blutes war jedoch wirkungslos.

Parasitenhaltiges Blut 1 Stunde lang auf 44° erhitzt, rief eine, wenn auch tödliche, so doch immerhin verlängerte Krankheit hervor, das Erwärmen auf die gleiche Temperatur, aber 1 Stunde 15 Minuten lang dauernd, scheint die Parasiten vollkommen abgetötet zu haben, der betreffende Hund blieb gesund und erlag einer zweiten Impfung.

Eine Reihe der NOCARDschen Untersuchungen wurde von THEILER bestätigt. So die aktive Immunität der geheilten Hunde, die präventive Eigenschaft des Serums eines hoch immunisierten Hundes, ebenso die Beständigkeit dieser Eigenschaft nach Erwärmung des Serums auf 55°. Ein solches Serum ist wirksam selbst gegenüber dem (virulenten) Blute des das Serum liefernden Hundes. Seinem Schlusssatze, dass »der Mechanismus der Produktion des präventiven Serums im immunen Hunde nach denselben Gesetzen vor sich zu gehen scheint, wie bei der Immunisierung mittels Bakterien«, kann ich nicht ohne weiteres beistimmen; denn THEILER selbst hebt den prinzipiellen Unterschied hervor, indem er fortfährt, »dass das Blut des hoch immunisierten Hundes virulent bleibe«.

Was die Behandlung der Piroplasmose des Hundes anlangt, so widersprechen sich die Angaben der verschiedenen Autoren ganz wesentlich, z. B. hat Chinin in den Händen ROBERTSONS wenigstens einen gewissen Erfolg gehabt, während ALMY keine Wirkung des Chinins sah, was auch NOCARD & LECLAINCHE bestätigen.

2. Die Piroplasmose des Pferdes.

In dem Lehrbuch von SCHNEIDEMÜHL findet sich in dem Kapitel »Hämoglobinurie« ein Krankheitsbild des Pferdes geschildert, dessen hervorstechendste Symptome eine ziemlich schnell eintretende Lähmung des Hinterteiles und die Entleerung eines blutigen Harns ist. Die Krankheit scheint in allen Ländern Europas vorzukommen. SCHNEIDEMÜHL nimmt an, dass die Erkältung, welche bisher gewöhnlich als Ursache angegeben wurde, nur die Disposition schaffe, dass der eigentliche Grund der Erkrankung aber ein spezifischer sei. Nur in den leichtesten Fällen fehle die Hämoglobinurie. Auch bei Ziegen, bei Maultieren, bei Hunden (nach Erkältungen, Intoxikationen und während der Staupe), endlich beim Schwein und beim Zebra sei Hämoglobinurie beobachtet.

Präziser lauten die Angaben von ZIEMANN, dass er bei einem Falle von Kreuzrehe mit Blutharnen in Oldenburg kleine, lebhaft bewegliche Parasiten in den roten Blutkörperchen gefunden habe, welche von den Formen der Parasiten des Blutharnens der Rinder nicht zu unterscheiden seien.

Nicht hierher gehörig ist nach CARRÉ & VALLÉE die in Frankreich beobachtete infektiöse Anämie der Pferde, bei welcher keine Piroplasmen gefunden werden.

Den Parasiten scheint zum ersten Male GUGLIELMI gesehen zu haben.

Wenn also für das Vorkommen von Piroplasma equi in Europa bisher nur eine Beobachtung spricht, so ist in der Kapkolonie schon seit etwa 20 Jahren unter dem Namen »bilious« oder »biliary fever« eine Krankheit der Pferde bekannt (HUTCHEON), welche wenigstens in einem Teile der Fälle zu den Piroplasmosen gehört. SANDER hat recht, wenn er den mikroskopischen Blutbefund als das ausschlaggebende Kriterium bezeichnet. PIERRE erwähnt in seiner langatmigen Schilderung des Paludismus der Pferde, dass man bei der Blutuntersuchung nach dem Tode zuweilen in den Präparaten die halbmondförmigen Körper LAVERANS findet; was er hiermit meint, ist nicht zu verstehen. LAVERAN erwähnt, dass BORDET & DANYSZ in Transvaal in vielen Fällen bei kranken Pferden einen endoglobulären Parasiten gefunden haben (1898), macht aber keine genauere Litteraturangabe. Nach NUTTALL soll das Piroplasma equi auch in Madagaskar und in Venezuela beobachtet worden sein. (Litteraturangaben fehlen.)

Der Auffassung von DUPUY, dass es auch einen echten Paludismus der Pferde gäbe, tritt LAVERAN[b] entgegen. Er betont mit Recht, dass auch in den schlimmsten Malariagegenden, z. B. in Nordafrika, Pferde ohne die geringsten Spuren einer ähnlichen Erkrankung gedeihen, und dass man schon verschiedentlich ohne Erfolg versucht habe, Malaria auf Pferde zu überimpfen. Damit sind auch die Ausführungen von PIERRE widerlegt.

Einen eigenen Standpunkt nimmt EDINGTON ein. Er wirft augenscheinlich Malaria (gleich Piroplasmose) und Pferdesterbe zusammen. Das »commonly described«, Gallenfieber, ist nach seiner Auffassung meist »malarial horse sickness«. Er verharrt auf diesem Standpunkte noch 1904, nachdem THEILER 1901 mit Hilfe des Parasitenbefundes Pferdesterbe und Malaria mit Sicherheit zu trennen lehrte, nachdem KOCH angegeben hatte, dass er Fälle beobachtete, bei welchen Pferde-

sterbe und Piroplasmose zusammen vorkamen, und nachdem auch Bruce darauf hingewiesen hatte, dass das Virus der Pferdesterbe durch das Porzellanfilter hindurchgehe, das der Pferdemalaria oder des Gallenfiebers aber nicht.

Die Aehnlichkeit des Verlaufes mit der Piroplasmose der Hunde und der Pferde ist eine in die Augen fallende.

Es erkranken alle Rassen in Südafrika, besonders die eingeführten Tiere, ebenso in Indien.

Die Verluste während und nach dem Burenkriege waren sehr beträchtliche.

Tiere, welche im Stalle gehalten werden, scheinen seltener zu erkranken als Weidepferde (Theiler). Die Regenzeit ist nach Theiler ohne Einfluss. Pallin hat in Indien im Sommer und Herbst (? Regenzeit) eine Häufung der Fälle beobachtet, indem heftige Temperaturschwankungen den Ausbruch der Krankheit begünstigten. Die tief liegenden Distrikte von Bengalen und Punjab sind besonders gefährlich. Die Mortalität ist in Indien gering.

Theiler unterscheidet leichte Fälle, welche nur durch die mikroskopische Untersuchung des Blutes festzustellen sind und gewöhnlich in Heilung ausgehen, von den schweren, welche immer letal verlaufen. (? Prozentsatz.) Für die Berechnung der Inkubationszeit war ein Fall charakteristisch, bei welchem ein Transport frischer Pferde 21 Tage nach dem Eintreffen in dem Fieberbezirke erkrankte. In akuten Fällen steigt das Fieber entweder plötzlich oder treppenförmig an, die Erscheinungen sind die einer schweren Infektion, früh stellt sich Icterus der Schleimhäute ein, die in den schwersten Fällen mit kleinen Blutungen bedeckt sind. Wenn die Intoxikationserscheinungen sich bis zum Kollaps steigern, so sinkt die Temperatur unter die Norm, der Puls wird klein, fadenförmig, die Venen pulsieren deutlich, Verstopfung und Durchfall wechseln ab, der Urin ist deutlich gallig gefärbt, aber nicht blutig. Das Tier magert stark ab. Aus der akuten Form kann unter Abfall des Fiebers eine mehr chronische hervorgehen. Nach einem Zwischenraum großer Erschöpfung tritt manchmal ein Rückfall ein, welchem der geschwächte Organismus erliegt. Der Anfall endet oft schon in 2—5 Tagen mit dem Tode, Fälle, bei denen die Fiebertemperatur nur etwa 9 Tage dauerte, können noch nach 4 Wochen tödlich enden. Für die Diagnose ausschlaggebend ist der Nachweis der Piroplasmen im Blute, doch macht Theiler darauf aufmerksam, dass die Parasiten manchmal plötzlich und ohne nachweisbare Ursache verschwinden, ohne dass die Krankheit zum Stillstand käme. Differentialdiagnostisch kommt der hochgradige Icterus in Frage. Das Blut trennt sich, sobald es aus der Ader kommt, schnell in eine Speckhaut und einen Blutkuchen. Theiler führt diese etwas vage Erscheinung auf Verdünnung des Blutes zurück.

Morphologie des Parasiten. Im Blute findet sich der Parasit vorwiegend in den ersten Stadien der Krankheit. Die reichste Fundstätte ist die Milz. Diejenige Form, in welcher man die Parasiten am häufigsten vorfindet, ist die runde, mit einem Durchmesser von 0,5 bis 2,5 μ. Die Abbildungen, welche Bowhill giebt, weisen eine große Aehnlichkeit mit den Ringformen der tropischen und tertianen Malaria auf. Dagegen, wenn auch seltener, kommen kleinere und größere birnenförmige oder stäbchenförmige Piroplasmen vor. Die birnenförmigen Parasiten sind manchmal paarig angeordnet.

Durch die Färbung nach ROMANOWSKY lässt sich ein kräftig rot gefärbtes Chromatinkorn an der Peripherie des Parasiten nachweisen, welches in dem blau gefärbten Ringe des Plasmas eingebettet liegt. Pigment fehlt immer. LAVERAN beschreibt die Teilung innerhalb des Blutkörperchens als eine Kernzerschnürung mit darauf folgender Teilung des Plasmas, sehr oft finden schnell aufeinanderfolgend zwei Teilungen statt, so dass vier wie eine Rosette angeordnete Parasiten in einem Blutkörperchen liegen. LAVERAN bezeichnet gerade dieses Bild als das deutlichste Characteristicum des Piroplasma equi. KOCH dagegen erwähnt, dass es neben der echten Piroplasmose der Pferde eine Krankheit gebe, bei welcher die Parasiten in Kreuzform in den roten Blutkörperchen liegen. KUDICKE habe solche Formen auch beim Zebra gesehen. Freie Formen sind selten, sie finden sich dann, wenn das Blut mit Natrium citricum versetzt aufbewahrt wird. Die dann im Plasma färbbaren Parasiten sind rundlich oder eiförmig. BOWHILL beschreibt auch Flagellatenformen. Die mikrophotographischen Abbildungen, welche er giebt, sind aber so wenig deutlich, dass ich sie vorläufig nicht anerkennen kann.

Pathologische Anatomie. Bei der Sektion fällt vor allem der Icterus der Gewebe in die Augen. Die Milz ist enorm vergrößert, bis 5 kg schwer, die Pulpa vorquellend, breiig, teerartig. In der Leber treten die gelb gefärbten Leberläppchen, welche mit einem grünlichen Rande umsäumt sind, deutlich hervor; hierzu gesellen sich noch die Veränderungen der Stauungsleber; dabei ist der Gallenabfluss nicht behindert. Die Nieren sind anämisch, auffallend saftreich, die Lymphdrüsen des Abdomens sind stark vergrößert und von kleinen Blutungen durchsetzt. Magen und Darm zeigen katarrhalische Erscheinungen, in der Blase ist rotbrauner Harn, manchmal ist die Schleimhaut mit Petechien durchsetzt, die Hylusdrüsen der Lunge sind sulzig, ödematös, ebenso das Herzfett. Die Muskulatur des Herzens ist brüchig, »sieht wie gekocht aus« (THEILER). Unter dem Endokard sieht man punktförmige Blutflecken. Das Blut gerinnt rasch, die Cruorgerinnsel sind farblos, gallertartig, das Serum braungelb.

Experimentelles. Der Parasit ist für das Pferd spezifisch.

Uebertragungen auf Pferde sind THEILER immer misslungen. KOCH ist ein junges Pferd, welches 20 ccm Blut eines alten gegen Pferdesterbe gesalzenen Pferdes eingespritzt erhielt, an einem Anfall von Gallenfieber nach einer Inkubationszeit von 9 Tagen eingegangen.

Nach Analogie mit den übrigen Piroplasmosen dürfte auch das Gallenfieber der Pferde durch Zecken übertragen werden. BOWHILL beschuldigt Rhipicephalus decoloratus, hat aber keine Uebertragungsversuche angestellt. Ebenso nennt nach mehreren zuverlässigen klinischen Beobachtungen THEILER *Rhipicephalus decoloratus*, *Rhip. Evertsi* und *Hyalomma aegyptium* als Ueberträger der Krankheit.

Immunität. THEILER impfte sechs Pferde südafrikanischer Herkunft, $4^1/_2$—15 Jahre alt, subkutan und intravenös mit je 5 ccm defibrinierten Blutes von mehreren erkrankten Pferden oder von den Kadavern frisch gefallener Pferde, ohne eine Reaktion hervorzurufen. Eine zweite Impfung mit 50—100 ccm intravenös blieb gleichfalls ohne Wirkung. Vielleicht verhält es sich bei den südafrikanischen Pferden ähnlich wie bei den in Texas einheimischen Rindern, welche das Texasfieber in früher Jugend durchmachen und eine aktive Immunität erwerben. THEILER möchte keine bestimmte Behauptung über die Entwicklung einer aktiven Im-

munität aufstellen, hat aber selbst nie einen Rückfall von Gallenfieber gesehen. Kappferde, nach dem Albanydistrikt eingeführt, pflegen dort zu erkranken. Derselbe Autor sagt, daß Pferde, welche die Krankheit überstanden haben, immun seien, ebenso die, welche in infizierten Gegenden geboren sind.

Die Behandlung ist nach Bowhill eine rein symptomatische.

Ueber eine Piroplasmose der Esel berichtet Bowhill. In der Nähe von Lydenburg in Transvaal wurde eine dem Gallenfieber der Pferde ähnliche Erkrankung durch den Blutbefund als Piroplasmose erkannt, doch soll sich dabei kein Icterus ausbilden, sondern nur eine an der Blässe der Schleimhäute erkennbare Anämie.

Ziemann erwähnt sechs Fälle von Piroplasmose beim Esel, und zwar handelte es sich nicht um Formen, ähnlich dem Piroplasma bigeminum, sondern um mehr semmel-, ei-, ring- oder stäbchenförmige Parasiten von höchstens 2 μ Durchmesser. Bei zweien von den Tieren ging die Piroplasmose zurück.

3. Piroplasmose beim Schafe.

Die Piroplasmose der Schafe wurde zuerst von Babes im Jahre 1888 beobachtet. Der Entdecker war sich jedoch über die Natur der von ihm in den roten Blutkörperchen gesehenen Gebilde nicht klar, er hielt sie für Hämatokokken und verwendete große Mühe auf deren Reinzüchtung nach dem Vorbild der Bakterien. Angeblich ist ihm dies auch mehrfach gelungen, wohl deshalb, weil die in seine Kulturen eingebrachten Piroplasmen lange am Leben blieben. Nach den neueren Untersuchungen über die Züchtung von Trypanosomen ist es sogar auch nicht ganz unwahrscheinlich, dass sich seine Piroplasmen in den Kulturen vermehrt haben. Immerhin sah er sich veranlasst, die von ihm gefundenen Parasiten weder für echte Bakterien noch für echte Protozoen zu erklären und ihnen eine Mittelstellung zwischen den Pilzen und den niedrigsten tierischen Organismen anzuweisen. Erst die klassischen Untersuchungen von Smith & Kilborne brachten, wie oben erwähnt, den Nachweis, dass wir es bei den Piroplasmen nicht mit Bakterien, sondern mit tierischen Organismen zu thun haben.

Den Befunden von Babes folgte 1895 die Beschreibung der Parasiten und einer kleinen Epizootie in Padua von Bonome. Nicolle beobachtete dieses Piroplasma in der Nähe von Konstantinopel, in Frankreich hat sie Leblanc, in Transvaal und am Kap Hutcheon beschrieben. Ziemann hat erkundet, dass in St. Thomas (Westindien) eine dem Texasfieber verwandte Krankheit unter den Schafen herrsche.

Der Parasit des fieberhaften Icterus der Schafe ist im frischen Blute schwer zu sehen, er erscheint als helles, lichtbrechendes Körperchen von runder, ovaler oder birnenförmiger Gestalt und liegt entweder im Innern der Blutscheibchen oder haftet ihnen bloß an. Er führt lebhafte Kontraktions- und amöboide Bewegungen aus, die so stark sein können, dass sie den Erythrocyten erschüttern. Diese Körperchen sollen sich nach Bonome manchmal von den Blutscheibchen ablösen und später wieder anheften. Man findet sie auch frei im Blutplasma, namentlich während der Hämoglobinurie, dann kann man in den größeren, die bis zu 3 μ Durchmesser haben, zwei bis drei schwächere, lichtbrechende

Körperchen erkennen. Gewöhnlich ist nur ein Parasit an das Blutkörperchen angeheftet, selten vier bis sechs. In gehärteten und nach Romanowsky gefärbten Präparaten sind die Parasiten 1—1½ μ lang, oval oder rundlich; an der Peripherie des blaugefärbten Plasmas liegt ein tief rotgefärbter Kern. Ob die von Bonome abgebildeten Formen alle in den Entwicklungsgang von Piroplasma ovis gehören, scheint mir zweifelhaft.

Die Teilung kann man am besten an Milzausstrichen beobachten. Es findet eine einfache Durchschnürung zuerst des Kernes, dann der ganzen Zelle statt. Diese Teilungsformen liegen meist frei im Blutplasma.

Die Krankheit beginnt nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen mit Fieber, das nach Babes von einem Schüttelfrost eingeleitet wird. Die Tiere sind niedergeschlagen und liegen viel. Der Zerfall der Blutkörperchen ist sehr schnell und intensiv: der Gehalt an Erythrocyten pro Kubikmillimeter sinkt von 8 Millionen bis auf 1500000. Der gelöste Blutfarbstoff tritt dann in den Urin über, so dass derselbe manchmal wie Kaffeesatz aussieht. Konstant sollen sich rote Blutkörperchen im Harn finden, der ein spezifisches Gewicht von 1018—1025 erreicht, viel Eiweiß, Hämatin und Gallenfarbstoff enthält. Die Darmentleerungen werden diarrhoisch, manchmal sogar blutig, es bilden sich Oedeme an den Seiten des Halses aus und unter starkem Herabsinken der Körperwärme (bis 31°) tritt nach 2—3tägiger Krankheit der Tod ein. Etwa die Hälfte der erkrankten Tiere gingen an der von Babes beobachteten Epizootie zu Grunde. Nach etwa 14 Tagen schwerer Krankheit beginnen sich in den günstiger verlaufenden Fällen die Kräfte zu heben, die Tiere fangen wieder zu fressen an und erholen sich innerhalb mehrerer Wochen.

Bonome hat konstatiert, dass die roten Blutkörperchen viel leichter ihr Hämoglobin abgeben als bei normalen Tieren, dass hohe Konzentration (bis zu 3 %) der Kochsalzlösung nötig ist, um sie zu konservieren.

Bei der Sektion findet man eine allgemeine seröse Durchtränkung der Gewebe, namentlich der lockeren Gewebsmaschen an der Seite des Halses, im Mediastinum und im retroperitonealen Bindegewebe. Die Muskulatur ist blass und brüchig, die sämtlichen Lymphdrüsen sind geschwollen. Im Verdauungstractus treten die Erscheinungen heftiger Entzündung hervor, das Rectum ist mit blutgemischtem Kot angefüllt, die Schleimhaut ulceriert. Die Milz ist oft auf das Doppelte vergrößert, die Pulpa dunkel, schwarzrot. Am stärksten affiziert ist die Leber, sie ist blass, brüchig; auf den mikroskopischen Schnitten findet man Nekrose der Leberzellen und kleinzellige Infiltration in der Umgebung der Gefäße; auch die Nieren bieten das Bild der parenchymatösen Entzündung und der kleinzelligen Infiltration, besonders gehen die Glomeruli zu Grunde, so dass Blut in den Kapselraum und in die Harnkanälchen übertritt. In den Organen und besonders an den serösen Häuten treten kleine Ekchymosen auf.

Babes ist die Uebertragung der Krankheit auf gesunde Schafe mit Blut erkrankter Tiere gelungen, Bonome dagegen erhielt nur unsichere Resultate; auch die Uebertragung auf Mäuse und Kaninchen versagte. Laveran hatte gleichfalls negatives Resultat, während Motas wiederum durch intravenöse Einverleibung die Krankheit prompt hervorrufen konnte. Kulturen des Parasiten sind niemals gelungen.

Sehr interessant sind die Versuche Motas' betreffend die Uebertragung der Krankheit durch Zecken. Der Ueberträger ist *Rhipicephalus*

bursa. Wenn man die sechsbeinige Larve, welche aus dem Ei auskriecht, an ein Schaf ansetzt, so heftet sie sich sofort fest, häutet sich nach etwa 7—8 Tagen zur achtbeinigen Nymphe. Nachdem diese, an derselben Stelle sitzend, bis auf 3½ mm Länge herangewachsen ist, fällt sie ab. Die ganze Entwicklung bis hierher dauert 20—25 Tage. Erst als geschlechtsreife Tiere heften sich die Zecken dann wieder an Schafe an. Motas ließ die Eier, welche eine von einem kranken Schafe abgenommene Zecke gelegt hatte, sich zu Larven entwickeln, setzte diese einem gesunden Schafe an: das Tier erkrankte nicht. Nymphen, welche von diesem Tiere abfielen, wurden gesammelt, sie häuteten sich und nun, als geschlechtsreife Tiere, wurden sie neuerdings einem gesunden Schafe angesetzt: 7 Tage nach dem Ansetzen der Zecken stieg die Temperatur dieses Tieres auf 39,6° und hielt sich 12 Tage lang in dieser Höhe, aber erst am 11. Tage nach dem Ansetzen der Zecken fanden sich die ersten Piroplasmen im Blute, das für ein weiteres Schaf hochgradig virulent war. Daraus geht hervor, dass die Larven und Nymphen die Krankheit nicht übertragen, dass aber die voll entwickelten Zecken die Infektion, welche sie von der Mutterzecke mitbekommen haben, weiter verbreiten. Diese Thatsache ist nur so zu erklären, dass in den Larven und Nymphen der Krankheitskeim sich in einem Stadium seiner Entwicklung befindet, in welchem er entweder gar nicht auf das Wirtstier übertragen wird (weil er nicht im Stechapparate der Larven bzw. Nymphen sich befindet) oder nicht in diesem zur Weiterentwicklung gelangen kann. Demnach steht das Piroplasma ovis in einem strikten Gegensatze zu dem Piroplasma bigeminum, welches sowohl durch Larven als auch durch Nymphen übertragen werden kann (siehe die Versuche von Kossel), stimmt aber mit dem Piroplasma canis überein.

Ueber die Immunität der von kranken oder gesalzenen Schafen geworfenen Lämmer ist keine Uebereinstimmung der Beobachter vorhanden: Babes behauptet, Lämmer erkranken nicht, Motas sagt, dass Lämmer sehr empfindlich seien. Allerdings seien Tiere, in durchseuchten Gegenden geboren, wesentlich widerstandsfähiger als importierte.

Schafe, welche die Krankheit einmal überstanden haben, sind nach Motas immun. Ob bei dieser Piroplasmose die geheilten Tiere die Parasiten noch längere Zeit im Blute beherbergen, ist bis jetzt noch nicht festgestellt.

4. Rhodesia- oder Küstenfieber.

Im November 1901 brach in Rhodesia unter dem Rindvieh eine Seuche aus, welche den Charakter einer besonders schweren Epizootie von Hämoglobinurie oder Texasfieber trug. Der Bericht, welchen die beiden amtlichen Tierärzte Gray & Robertson im August 1902 veröffentlichten, schilderte die Geschichte der Epizootie, und da sie für die Epidemiologie der Viehseuchen sehr charakteristisch ist, so sei sie hier etwas ausführlich besprochen.

Das Bluthamen der Rinder war schon lange in Südafrika bekannt und wurde im Jahre 1891 gut beobachtet. Krieg und Rebellion, vor allem aber die Rinderpest zerstörten in den 90er Jahren den größten Teil der Viehbestände. Um diese wieder zu heben, wurde Vieh von auswärts eingeführt, und gelegentlich der Rinderpestimpfungen an solchem eingeführten Vieh kam es zu den beschriebenen Ausbrüchen von Bluthamen.

Besonders im Umtalidistrikte war die Krankheit gefürchtet. C. Rhodes ließ im Herbst 1900 von Neu-Südwales etwa 1000 Stück Vieh einführen. Nachdem die Tiere in Beira eingetroffen waren, mussten sie dort, da die Eisenbahnverbindung mit Umtali augenblicklich gestört war, etwa 3 Wochen auf die Weide getrieben werden. Unter diesen Tieren brach »Redwater« aus. Die Tierärzte veranlassten, dass der Rest des Transportes, etwa 800 Stück, so schnell als möglich nach Umtali gebracht wurde. Diese Maßregel erwies sich nicht nur als nutzlos, von dem ganzen Transport blieb kein einziges am Leben, sondern sie war allein an der Vernichtung der Viehherden Rhodesias und der Nachbarbezirke schuld. Schon bei dieser Gelegenheit machte man die Beobachtung, dass diejenigen Tiere, welche zuerst der Krankheit zum Opfer fielen, die charakteristischen Symptome des Texasfiebers zeigten, während im späteren Verlaufe der Epizootie immer deutlicher ein abweichender Charakter des Krankheitsbildes hervortrat. Die Tiere waren auf eine bestimmte Weide beschränkt geblieben, hatten sich nicht mit den Rindern der übrigen Besitzer vermischt, und in den einheimischen Herden traten in diesem Jahre auch keinerlei Fälle von »Redwater« in Umtali auf. Mit dem Aussterben der Neu-Südwales-Rinder schien die Seuche erloschen, nur kleinere Ausbrüche in Salisbury, Charter und eine schwere Epizootie von Texasfieber in Bulawayo wurde gemeldet.

Im November 1901 setzte die Regenzeit ein, und kurz darauf begann in Umtali und Salisbury eine schwere Epizootie von »Redwater« zu wüten, zuerst nur unter dem Vieh, welches kurz vorher aus der Kapkolonie eingeführt war; bald aber griff sie auch auf die an Ort und Stelle gezogenen Rinder über. 18 Monate nach dem Ausbrechen der Seuche waren bei Umtali von 4000 Rindern noch 200 vorhanden. Die Anwendung von Kalomel, Chinin und Karbolsäure erwies sich therapeutisch so gut wie wertlos. Die allgemeine Aufregung veranlasste die Kolonialregierung, die erwähnte Denkschrift durch zwei Sachverständige ausarbeiten zu lassen. Diese kamen zu dem Schlusse, dass es sich auch bei dieser Epizootie nur um »Redwater« oder »Texasfieber« handele, dass die vorliegende Epizootie sich allerdings durch ihre Schwere auszeichne; dies sei aber nichts ungewöhnliches, denn immer, wenn die Krankheit in ein frisches Gebiet eingedrungen sei, wie die Kapkolonie (? s. oben), nach Queensland, habe sie sich so verhalten: sie habe die Form einer schweren Epizootie angenommen und eine hohe Virulenz entwickelt, »welche sich aber in einem späteren Stadium wieder mildern werde«. Impfungen verschiedener Art hatten sich machtlos gegenüber der Seuche erwiesen. Die Mortalität betrug dauernd etwa 90%.

Dieses war der Stand der Dinge, als die British South Africa Company gemeinsam mit der Kapregierung Robert Koch zu Hilfe rief. Anfang Februar 1903 traf er in Beira ein, und schon Ende März konnte er der Company berichten, dass es ihm gelungen sei, die Frage nach der Ursache der Krankheit zu klären, dass es sich um eine von »Redwater« verschiedene Krankheit handele. Drei weitere Berichte folgten, welche den nachfolgenden Schilderungen zu Grunde liegen.

Koch trennte das Küstenfieber, wie er es bezeichnete, von dem Texas- oder Redwater-fever aus folgenden Gründen:

1. Bei dem Texasfieber findet man, ganz besonders in den ersten Tagen der Krankheit, stets die charakteristischen Formen des Piroplasma bigeminum, die birnenförmigen Doppelparasiten. Die Para-

siten des Küstenfiebers sind in den ersten Tagen der Krankheit immer stäbchen- oder ringförmig und sehr klein. Erst wesentlich später findet man auch ausnahmsweise größere und birnenförmige Piroplasmen.

Im Blute von Rindern, welche in küstenfieberfreien Gegenden stehen, findet man wohl ziemlich häufig das Piroplasma bigeminum, niemals aber das Piroplasma des Küstenfiebers. Die eigentümlichen kleinen Formen des Parasiten haben auch Gray und Robertson gesehen und abgebildet, aber sie brachten sie mit dem in vielen Fällen gleichzeitig vorhandenen Piroplasma bigeminum in Zusammenhang und fassten sie als dessen Jugendformen auf, welche durch überhastete Vermehrung bei der gegenwärtigen, sehr schweren Epizootie entständen. Sie können so massenhaft auftreten, dass jedes oder jedes zweite rote Blutkörperchen befallen ist. Bezüglich der Einzelheiten über Form und Bau des Parasiten darf ich wohl auf die beigegebene Tafel verweisen. Laveran und Teiler nennen ihn *Piroplasma parvum*.

Bowhill hat auch Flagellatenformen des Küstenfieber-Piroplasma gesehen. Koch beschreibt in seiner letzten Veröffentlichung (November 1905) Parasiten des Küstenfiebers, welche in Kreuzform auf den roten Blutkörperchen liegen, und bezeichnet sie als für die Krankheit charakteristisch. Ferner erwähnt er kugelförmige Gebilde, die er regelmäßig schon vor dem Auftreten der Parasiten im peripheren Blute fand. Sie bestehen aus einem nach Giemsa blau gefärbten Plasma, das eine Anzahl Chromatinkörnern enthält (s. S. 79).

Endlich hat Koch auch die ersten Entwicklungsstufen dieser Parariten in der Zecke gefunden. Es sind eckige mit Strahlen versehene Formen (s. im Anhang: Texasfieber).

2. Trotz der ungeheuren Mengen von Parasiten bleibt der Zerfall der Erythrocyten in ziemlich engen Grenzen. Deshalb tritt Hämoglobinurie nur selten auf (2 unter 22 Fällen), und zwar immer nur dann, wenn auch das charakteristische Piroplasma bigeminum im Blute vorhanden ist. Die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt nicht so tief wie bei Texasfieber, ja manchmal bleibt ihre Zahl sogar normal, in einigen Fällen sank sie nicht unter 4500000 im Kubikmillimeter, nur einmal bis 2380000. Deshalb ist auch die Anämie, welche für das Texasfieber charakteristisch ist, beim Küstenfieber nicht sehr bemerkenswert.

3. Die ungeheure Vermehrung der Parasiten im Blute und das Auftreten gewisser eigenartiger Formen führt zu Störungen der Zirkulation. Es entstehen Infarkte in den Nieren, Lungen und der Leber; die sämtlichen Lymphdrüsengruppen sind geschwollen und hämorrhagisch. Der auffallendste Befund ist ein oft hochgradiges Lungenödem.

4. Gray und Robertson, Pitchford und Theiler haben nachgewiesen, dass Rinder aus Natal und dem Transvaal, ebenso Rinder, welche aus Texas stammten, zwar gegen das echte Texasfieber immun sind, jedoch an dem Rhodesia- oder Küstenfieber zu Grunde gehen.

5. Texasfieber kann durch Verimpfen von parasitenhaltigem Blute auf Rinder ohne weiteres übertragen werden, während das beim Küstenfieber nicht gelingt. Die Fälle, bei welchen Gray & Robertson eine solche Uebertragung gelang, sind darauf zurückzuführen, dass diese Forscher ihren Versuchstieren wahrscheinlich beide Formen oder auch bloß echtes Texasfiebervirus einspritzten und so in beiden Fällen Texasfieber erzeugten.

Welches ist das Verbreitungsgebiet der Krankheit? Nach Kochs Untersuchungen dehnte es sich ursprünglich in Form eines

schmalen Streifens von der Nordgrenze Deutsch-Ostafrikas bis nach Delagoa-Bay aus und griff auf die nördliche Hälfte von Madagaskar hinüber. Denn KOCH hat bei Rindern, welche aus dem Innern Ostafrikas nach der Küste gebracht und in Tanga und Zanzibar erkrankt waren, genau dieselben Parasiten gefunden wie später in Rhodesia. Aber auch bei sechs Rindern aus Dar-es-Salaam, welche anscheinend vollkommen gesund waren, fanden sich die für Küstenfieber charakteristischen Parasitenformen im Blute vor. Auf Grund des Nachweises derselben Piroplasmen bei sieben Rindern aus Beira gehört dieser Hafenplatz gleichfalls in die verseuchte Küstenzone. Ob Natal und sein Haupthafen Durban ebenfalls zu dem verseuchten Küstenstriche gehört, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Rinder, welche »von der Küste« und aus Natal (Pietermaritzburg) nach Salisbury gebracht worden waren, erkrankten dort alle und starben (GRAY und ROBERTSON).

Auch für Transvaal bildeten die Küstendistrikte den Ausgangspunkt einer Viehkrankheit, die durch Untersuchungen von Blutpräparaten als mit Rhodesiafieber identisch erkannt wurde. Die Krankheit beschränkte sich ursprünglich wohl auf einen relativ schmalen Küstenstreifen, wurde aber durch Viehtransporte nach dem Innern verschleppt. Für diese Art der Verbreitung liefert die oben geschilderte Versendung der bereits erkrankten Neu-Südwales-Rinder nach Umtali ein geradezu klassisches Beispiel. In Neu-Südwales giebt es keine Krankheit, welche dem Küstenfieber irgendwie ähnlich ist. Dass es nicht direkt kontagiös ist, steht außer allem Zweifel.

Auf welchem Wege erfolgt die Uebertragung des Küstenfiebers? Nach den klassischen Untersuchungen von SMITH & KILBORNE über Texasfieber wird diese Piroplasmose durch eine Zecke übertragen. GRAY und ROBERTSON nahmen von vornherein an, dass *Rhipicephalus decoloratus* als Ueberträger anzusehen sei. KOCH verfügte schon von früheren Versuchen her über die Erfahrung, dass das deutsch-ostafrikanische Küstenfieber, welches sich jetzt als identisch mit Beira-Küstenfieber erwies, durch Zecken übertragen wird. Nun nahm KOCH weibliche Zecken, welche sich an kranken Rindern vollgesogen hatten, ließ sie in warmer und feuchter Atmosphäre ihre Eier ablegen und setzte die sich entwickelnden Larven auf eine Weide, auf welcher sich bisher nur wenige Tiere mit Küstenfieber infiziert hatten. Die jungen Zecken verließen merkwürdigerweise diese Weide nicht, sondern warteten an Ort und Stelle, auf den Spitzen der Grashalme sitzend, bis Vieh vorbeistreifte, um sich an dieses anzuheften. Gerade auf dieser Weide traten von nun an schwere Fälle von Küstenfieber auf, und es gelang jedesmal mit Sicherheit, empfängliche Tiere dadurch zu infizieren, dass man sie auf diese mit Zecken besäete Weide trieb.

Die in Afrika bisher beim Rinde festgestellten Zeckenarten sind folgende:

Haemophysalis Leachii Andouin.
Rhipicephalus appendiculatus (v. *sanguineus*)
» *simus* Koch
» *capensis*
» *compositus* Neumann
» *pulchellus* Gerstäcker
» *evertsi* Neum.
» *oculatus* Neum.
» *Kochi* Dönitz

Boophilus australis Fuller
» *decoloratus* Koch (v. *Rhipicephalus decolor.*)
Ixodes ricinus
» *pilosus* Koch
Amblyomma variegatum Fuller
Hyalomma aegyptium L.

Boophilus decoloratus, mit sechs Reihen Zähnen am Labium, überträgt in Südafrika das Texasfieber und KOCH hielt ihn auch für den Ueberträger des Küstenfiebers. Er ist in Rhodesia die einzige Boophilusart und scheint ursprünglich in Afrika heimisch gewesen zu sein, während *Boophilus australis* wahrscheinlich erst an Vieh eingeschleppt wurde.

Boophilus australis ist diesem sehr ähnlich, hat aber acht Reihen Zähne am Labium. Er ist sehr nahe verwandt, vielleicht identisch mit *Boophilus bovis* (sive *annulatus*) der in Amerika das Texasfieber überträgt. Nur in dieser Zeckenart hat KOCH bisher eine Weiterentwicklung des Piroplasma des Küstenfiebers gesehen.

LOUNSBURY hat außerdem für *Rhipicephalus appendiculatus*, die sog. »braune Zecke« eine in Rhodesia sehr gemeine Art, nachgewiesen, dass sie das Küstenfieber übertrage. Nymphen von kranken Tieren abgenommen, übertragen nach der Häutung zur Imago das Fieber, ebenso die Nymphen, welche im vorausgehenden Larvenstadium Küstenfieberblut gesogen haben. Die Eier von Zecken dagegen, welche an kranken Tieren gesogen haben, enthalten den Krankheitskeim nicht; eine solche Brut ist nicht infektiös.

Nach THEILER soll auch *Rhipicephalus simus* das Küstenfieber übertragen (ohne Angabe seiner Quelle).

Die klinischen Erscheinungen haben anscheinend wenig Charakteristisches, sie decken sich, abgesehen von dem Blutharnen, im großen und ganzen mit den Symptomen des Texasfiebers so genau, dass man, wie erwähnt, beide Krankheiten für gleich hielt. Die Inkubationszeit ist nach KOCH etwa 14 Tage. Dann steigt die Temperatur jäh an. 2—3 Tage später treten die ersten Krankheitserscheinungen auf. Bemerkenswert ist die Unsicherheit der hinteren Extremitäten und die verschiedenen Grade von Delirium, die sich gegen das Ende der Krankheit hin ausbilden. 8—13 Tage nach dem ersten Ansteigen der Temperatur gehen die Tiere gewöhnlich ein. Die »atypischen Fälle« der beiden englischen Autoren sind dadurch ausgezeichnet, dass die allgemeinen Erscheinungen oft ganz geringe sind, so dass sie übersehen werden können; ein solches Tier geht manchmal ganz plötzlich an Lungenödem ein, begleitet von Blutungen aus der Nase und dem Darme, Hervorquellen von schäumigen Massen aus den Nüstern und sogar von Hautemphysem.

Bei der Sektion sollen nach GRAY und ROBERTSON die konstantesten Erscheinungen die des Niereninfarktes, und Schwellung und hämorrhagische Entzündungen der Lymphdrüsen sein. Bemerkenswert sind ferner Infarkte der Leber, hochgradiger Milztumor (10—15 engl. Pfd., normal $1^1/_2$—2 engl. Pfd.). Die Veränderungen am vierten Magen gleichen denen bei der Rinderpest, doch hat das Rhodesiafieber nichts mit Rinderpest zu thun, denn Rinder, welche hoch gegen Rinderpest immunisiert sind, fallen dem Küstenfieber zum Opfer.

In den »atypischen« Fällen kommt zu den soeben beschriebenen Erscheinungen noch die des Lungenödems hinzu. Es mögen etwa 30 % der Fälle sein, bei welchen die Lungenerscheinungen zum Ausbruch kommen, und Gray und Robertson geben zu, dass sie selbst bei früheren Ausbrüchen von »Redwater« niemals derartige Lungenerscheinungen gesehen hatten. Für die Genese des Lungenödems geben sie keine Anhaltspunkte.

Die Infarkte der Nieren, Lungen, der Leber, das Lungenödem, und die Schwellung der Lymphdrüsen sind nach Kochs Auffassung veranlasst durch Anhäufung und Vermehrung von Parasiten in diesen Teilen, so dass sie die Gewebe schädigen und die Zirkulation absperren.

Wenn man den Bericht von Gray und Robertson durchliest, so muss man bekennen, dass es wohl begreiflich war, dass diese beiden Untersucher eine besonders schwere Form des Texasfiebers vor sich zu haben glaubten. Denn die Komplikation des Küstenfiebers mit dem Texasfieber ist so häufig und giebt ein so verwirrendes Bild, dass es einer genialen Sicherheit und Schärfe des Beobachtens bedarf, um hier die trennende Linie zu finden. Die aus Neu-Südwales eingeführten Rinder sind wahrscheinlich mit wenigen Ausnahmen sowohl mit Texas- als mit Küstenfieber infiziert worden, und da nun das erstgenannte eine kürzere Inkubationszeit hat als das Küstenfieber, so ist jene Verwirrung ganz erklärlich. Erst als dann später jene atypischen, etwas langsamer verlaufenden Fälle mit plötzlichem Tode an Lungenödem mehr hervortraten, konnte man daran zweifeln, ob diese Form wirklich mit dem echten Texasfieber eine Einheit bilde. Die Verschiedenheit in den Formen der Parasiten haben Gray und Robertson wohl erkannt und gut beschrieben, allein ihre Auffassung war die, dass infolge der hohen Virulenz der Parasiten und wegen der großen Empfänglichkeit der Neu-Südwales- und Rhodesia-Rinder die Parasiten sich so schnell vermehrten, dass sie nur ausnahmsweise bis zur Bildung der großen Birnformen gelangten, meist aber auf den früheren Entwicklungsstufen als Kokken, Stäbchen und Häkchen stehen blieben und sich schon in diesen Stadien wiederum vermehrten.

Aber nicht bloß mit gleichzeitiger Doppelinfektion mit akutem Küsten- und Texasfieber hatte man zu rechnen. Das Redwaterfever ist durch ganz Südafrika weithin verbreitet. Von 18 Tieren aus dem Plumtreedistrikte war bei acht Piroplasma bigeminum mikroskopisch nachweisbar. Das Texasfieber teilt mit vielen Protozoenerkrankungen die Eigentümlichkeit, dass ein Tier, welches einen akuten Anfall überstanden hat und gegen weitere Infektion unempfindlich geworden ist, trotzdem die Parasiten noch lange in seinem Blute beherbergen kann. Der Organismus des Wirtes ist wohl im stande, die Vermehrung des Parasiten zu unterdrücken, nicht aber ihn ganz und gar unschädlich zu machen, abzutöten und auszuscheiden. Erkrankt nun ein solches »gesalzenes« Tier an irgend einer Krankheit, welche den Organismus schädigt, so verändert sich die Gleichgewichtslage zwischen Wirtstier und Parasit zu Ungunsten des erstgenannten, »it is given a chance to the parasites to multiply«. Ein Rezidiv von Texasfieber ist die Folge.

Eine solche Gleichgewichtsstörung kann nun auch durch die Infektion mit Küstenfieber hervorgerufen werden. Im Laufe der Erkrankung an Küstenfieber treten in diesem Falle dann die Erscheinungen des Texasfiebers hinzu, und da sie viel mehr in die Augen fallen (Blut-

harnen, Durchfälle u.s.w.), so verdeckt das Krankheitsbild des Redwater ganz dasjenige des Küstenfiebers. Unter 91 kranken Tieren waren z. B. zehn, welche auch Piroplasma bigeminum beherbergten, und von diesen zehn hatten sechs Hämoglobinurie. Koch sagt, dass es nicht wundernehmen dürfe, wenn jedes Rind in Südafrika, das von einer fieberhaften und schwächenden Krankheit befallen würde, bei dieser Gelegenheit auch einen Anfall von Redwater zeigen würde.

Giebt es eine Immunität gegenüber dem Küstenfieber?

An der Küste von Deutsch-Ostafrika gedeiht Vieh ziemlich gut, obwohl sechs der untersuchten Tiere die charakteristischen Piroplasmen des Küstenfiebers im Blute finden ließen, und nur die dorthin eingeführten Rinder erkranken an Piroplasmose. Ebenso stehen in der Umgebung von Beira Herden anscheinend in gutem Zustande, während Vieh, welches auf die von dem Beira-Vieh begangenen Weiden kommt, an Küstenfieber erkrankt. Es muss also wohl eine Unempfindlichkeit solcher Tiere gegen Küstenfieber vorhanden sein. Dass es sich hier nicht um Immunität in dem Sinne handelt, dass der Organismus des Rindes absolut frei von Parasiten sein und bleiben müsse, geht daraus hervor, dass sieben Rinder aus Beira, welche Koch genauer untersuchte, sämtlich die Parasiten im Blute beherbergten, ohne jedoch krank zu sein. Auch bei Rindern, welche in Rhodesia einen akuten Anfall der Krankheit überstanden hatten, fanden sich in geringer Zahl die charakteristischen Piroplasmen. Es handelt sich um einen Zustand, welchen ich »labile Infektion« nennen möchte, denn die Infektion besteht dauernd fort, auch bleibt das Virus dauernd infektionstüchtig. Aber der Gleichgewichtszustand, in welchem sich Wirt und Parasit befinden, braucht nur gestört zu werden, so schlägt das Pendel zu Gunsten des Parasiten aus. Ob es möglich ist, durch künstliche Steigerung der Widerstandskraft des Körpers die im ihm ruhenden Parasiten endgültig zu vernichten, ist noch nicht entschieden.

Koch rechnet damit, dass die Nachkommen von Kühen, welche die Krankheit überstanden haben, bis zu einem gewissen Grade immun seien, und führt als Beweis dafür an, dass in der That an der Ostküste von Afrika, trotz der enzootischen Infektion mit Küstenfieber, Vieh gut gedeihe. Die Angabe Grays und Robertsons, dass die Sterblichkeit unter den Kälbern, welche gewöhnlich der Redwater-Infektion widerstehen, eine extreme gewesen sei, widerspricht dem nicht, denn diese Autoren geben nicht an, ob die Kälber während der Epizootie und ob sie von kranken bzw. immunen Kühen geworfen worden waren.

Gray und Robertson berichten, dass viele von den Tieren, welche einen Anfall der Krankheit überstanden hatten, etwa 3 Monate später einem zweiten erlegen seien. Wäre es nicht denkbar, dass eine Anzahl von Tieren durch Zecken infiziert worden waren, welche nur das Piroplasma bigeminum in sich aufgenommen hatten, den dadurch verursachten Anfall von Texasfieber überstanden hatten und, durch diesen schon geschwächt, einer Infektion mit Küstenfieber nach einigen Wochen erlagen? Schon in seinem ersten Berichte erwähnt Koch, dass er doch schon eine ganze Anzahl von Tieren gesehen habe, welche die Krankheit überstanden hatten. Rückfälle hat er selbst nie beobachtet, sie scheinen ihm mindestens sehr selten zu sein. Dagegen hat er sechs Rinder von der deutsch-ostafrikanischen Küste, zwei Rinder aus Beira und mehrere gesalzene Rinder aus Salisbury und Bulawayo auf das durch Zecken infizierte Versuchsfeld getrieben: keines der Tiere ist an

Küstenfieber erkrankt. Es ist also als sicher zu betrachten, dass Tiere, welche in einem Küstenfiebergebiete geboren sind oder solche, welche Anfälle der Krankheit überstanden haben und von da an dauernd auf infizierten Weiden grasten, einer weiteren natürlichen Infektion widerstehen.

Lässt sich eine solche Widerstandskraft auch künstlich erzeugen?

Spritzt man einem gesunden erwachsenen Rinde eine beliebige Menge (bis zu 500 ccm intravenös) parasitenhaltigen Blutes von einem kranken oder gesalzenen Rinde ein, so bleibt das Tier ganz gesund, es treten auch keine Parasiten im Blute auf. Setzt man ein solches Tier der »Feldinfektion« aus, so erkrankt es und geht ein.

Wiederholt man aber die Einspritzung, so steigt sofort die Temperatur an, fällt aber nach 2 Tagen wieder zur Norm. 10—12 Tage nach der zweiten Einspritzung tritt nun etwa in der Hälfte der Fälle ein ganz milder Anfall von Küstenfieber ein, charakterisiert durch das Auftreten der kleinen Piroplasmen und durch eine 2 Tage dauernde Temperatursteigerung. Zwei Injektionen genügten in drei von acht Fällen, um dauernd gegen die »Feldinfektion« zu schützen. Es stellte sich weiterhin heraus, dass die Immunität nicht unmittelbar nach der Impfung beginnt, sondern erst etwa 8 Wochen später einsetzt, dass sie ferner erst nach 4 oder 5 Monaten ihren höchsten Grad erreicht. Darauf sind wohl die Misserfolge von Gray und Robertson zurückzuführen: Rinder, die sie mit einer Serie von Einspritzungen in steigenden Dosen behandelt und dann auf die infizierte Weide getrieben hatten, gingen zu 45 % ein.

Später hat deshalb Koch nur ausnahmsweise drei Injektionen, für gewöhnlich aber wesentlich mehr (sechs bis sieben), auch bis zu 13, machen und jedesmal nur 10 ccm in 14tägigen Zwischenräumen, später sogar nur 5 ccm einspritzen lassen. Diese Methode ist so wenig eingreifend, dass die Gefahr, dadurch einen Anfall von Texasfieber hervorzurufen, nicht heraufbeschworen wird (s. weiter unten).

Ich führe die Schlusstabelle aus Kochs 4. Bericht an, welcher die Zeit vom Oktober 1902 bis Februar 1903 umfasst:

»Reine« Herden.

	Zahl der behandelten Rinder	Todesfälle
Victoria-District	1509	0
Chibi- «	1228	0
Bulawayo-«	378	0
	3115	0

Infizierte Herden.

Victoria-District	720	52
Chibi- «	656	16
Bulawayo-«	312	106
	1688	174 = 10,3 %

»Reine Herden« nennt Koch solche, in welchen vor und während der Inokulationsperiode keine Krankheitsfälle vorkamen.

Koch schließt aus diesen Daten:

1. Die Impfung ist ungefährlich, deshalb können Rinder ohne jedes Risiko geimpft werden.

2. Während der Impfperiode ist in infizierten Herden eine Sterblichkeit von 10% aufgetreten.

3. Die von ihm angegebene Methode der Impfung ist protektiv, nicht heilend. Deshalb können Impfverluste, welche sich innerhalb der ersten 28 Tage nach der ersten Einspritzung ergeben, nicht der Methode zur Last gelegt werden.

4. Da die Immunität erst 8 Wochen nach der ersten Impfung sich entwickelt, so können sich Rinder noch 8 Wochen nach der ersten Impfung mit Küstenfieber infizieren und innerhalb weiterer 4 Wochen d. h. noch ehe sie den nötigen Immunitätsgrad erreicht haben, daran zu Grunde gehen.

5. Wiederholte Impfungen erzeugen eine dauernde Immunität, und die Nachkommenschaft solcher immuner Tiere wird, nachdem sie die Krankheit in einer milden Form durchgemacht hat, einer weiteren Infektion widerstehen.

Theiler erwähnt in seinem letzten Berichte Versuche, welche bewiesen haben sollen, dass »gesalzene« Rinder den Krankheitsstoff nicht mehr auf Zecken (welche Art?) übertragen können. Das widerspricht nun u. a. direkt der Entstehungsgeschichte der Seuche in Rhodesia. Denn von welchen Rindern sollen jene aus Neusüdwales eingeführten Tiere den Krankheitsheitsstoff bezogen haben, wenn nicht (durch Vermittelung der Zecken) von den in der Nähe von Beira weidenden Herden? Und unter diesen sind, wie Koch nachwies, Parasitenträger stets vorhanden.

Theiler zeigte ferner, dass Weiden 14 Monate nach dem Erlöschen des Küstenfiebers ohne Gefahr wieder von Vieh begangen werden können. Ich glaube aber, dass nach kurzer Zeit sich die Zecken auf solch einer Weide wieder einnisten und, wenn sie Parasitenträger finden, auch die Krankheit wieder hervorbringen werden.

Wie überall, dürfte auch hier das Wirksamste die Vorbereitung des Krieges während des Friedens sein: Maßregeln sind zu treffen, damit Ausbrüche von Viehsterben möglichst frühzeitig zur Kenntnis der Behörden gelangen; geschulte Tierärzte, welche die Diagnose sofort stellen können, müssen in hinreichender Zahl zur Verfügung stehen; endlich müssen sofort energische Maßregeln getroffen werden, um, eventuell durch Opferung einiger infizierter Herden, den Krankheitsherd zu ersticken.

Aus den Berichten der beiden englischen Tierärzte und Kochs vier Berichten lässt sich noch eine Fülle wichtiger und interessanter Details entnehmen, von welchen hier die bemerkenswertesten angeführt seien.

Den Mitteilungen in seinen »Reiseberichten« über eine Piroplasmose der Rinder in Deutsch-Ostafrika fügt Koch noch eine neue ähnliche hinzu: bei drei Rindern, welche vor kurzem aus dem Innern nach der Küste gebracht worden waren, fanden sich dieselben Parasiten, wie bei Rhodesiafieber. In Zanzibar wurde durch Kochs Assistenten dasselbe Piroplasma nachgewiesen. Auch der Norden der Insel Madagaskar scheint mit Küstenfieber durchseucht zu sein, denn Rinder, welche von dort nach Beira, also in Küstenfiebergebiet, gebracht wurden, blieben ganz gesund, während Rinder aus dem Süden von Madagaskar bald einzugehen pflegten.

Nicht ohne Interesse sind auch die Vorsichtsmaßregeln, welche Koch gebrauchte, um die Versuchstiere gegen Stallinfektionen zu schützen: die Rinder wurden aus Süd-Rhodesia, welches noch von der Krankheit frei ist, bezogen, und nach ihrer Ankunft mit 25 proz. »Paraffinwasser« abgespritzt. Der Boden des ganzen Gehöftes wurde von jeder Vegetation gereinigt und das Futter aus Kimberley bezogen.

Die Zeckenlarven (sechsbeinig) übertragen die Krankheit nicht. Die auf ein Versuchsfeld ausgesetzten Larven hielten sich immer am selben Orte, sie suchten sich, auf der Schattenseite und gegen den Wind geschützt an den Stengeln der Gräser zu halten und erwarteten dort einen vorüberstreifenden Warmblüter.

Unter zehn Fällen von Infektion mit Piroplasma bigeminum waren sechs, bei welchen typische Hämoglobinurie auftrat. Darnach scheint das Uebertreten von Blutfarbstoff in den Urin ein wenn auch nicht konstantes, so doch in der Mehrzahl der Fälle in Südafrika charakteristisches Symptom beim Texasfieber zu sein.

Passagen durch Rinder waren nicht im stande, die Virulenz des Küstenfieberblutes für gesunde Tiere zu steigern. Die Passagerinder reagieren nur sehr schwach auf die Einspritzung, doch müssen sich in ihrem Blute die Parasiten zweifellos vermehrt haben, da ja sonst die Passagen nicht möglich gewesen wären. Eine ähnliche Beobachtung machte Lounsbury mit dem Virus des »Heartwater« der Schafe bei Passagen durch immune Schafe.

Wählt man statt der kleinen Dosen zur Immunisierung große Dosen (200—2000 ccm in steigenden Mengen), so bildet sich ein hoher Grad von Immunität aus. Dieses Verfahren verbietet sich leider von selbst, da man für große Mengen von Vieh nicht die nötigen Quantitäten von Blut beschaffen kann.

Es scheint notwendig, einen Zwischenraum von mehreren Tagen zwischen den einzelnen Injektionen zu legen.

Wenn man ein gesalzenes Rind drei- bis viermal mit großen Mengen von Küstenfieberblut, in welchem massenhaft Parasiten sind, behandelt, so kann man von diesen Tieren ein Serum mit folgenden Eigenschaften gewinnen: gesunde Rinder reagieren überhaupt nicht auf dieses Serum. Bei kranken Tieren dagegen werden die Parasiten in wenigen Tagen in ihrer Zahl bedeutend vermindert, wenn nicht gänzlich zum Verschwinden gebracht. Wurde dieses Serum in kleinen Dosen gegeben, bevor eine Temperatursteigerung die Erkrankung an Küstenfieber ankündigte, dann gelang es manchmal, das Tier zu retten. War aber die Fieberreaktion bereits eingetreten, dann riefen 50 ccm plötzlichen Temperaturanstieg hervor, gefolgt von Kollaps und Tod und man fand schwere Veränderungen an den Nieren, der Leber und den Lymphdrüsen. Es war eine intensive Hämolyse eingetreten, der Urin war blutig, das Fett, die Subcutis und die Schleimhäute durch veränderten Blutfarbstoff intensiv gelb gefärbt.

Die präventiven Eigenschaften des Serums sind sehr schwankend, doch gelingt es mit einem gut wirksamen Serum, die Tiere so vorzubehandeln, dass sie die Feldinfektion überstehen und immun werden. Bei diesen Versuchen machte sich die unvermeidliche Komplikation mit Texasfieber bemerkbar, indem viele Tiere, welche schon durch das Serum in Rekonvaleszenz von dem Küstenfieberanfall übergeführt worden waren, nunmehr einem neuen Anfalle von Texasfieber erlagen. — Des-

halb musste der weitere Ausbau einer auf Serumwirkung beruhenden Immunisierungsmethode vorläufig von KOCH unterlassen werden.

Zeburinder sind nicht gegen Küstenfieber immun, Rinder von der Küste von Deutsch-Ostafrika und aus Beira dagegen erkranken nicht.

Man konnte daran denken, die kranken und auch die gesalzenen Tiere, welche ja Parasitenträger sind, auszusuchen, abzusondern und nach und nach zu vernichten. Es wäre dieses ja wohl möglich, denn das Mikroskop würde jeden Fall aufdecken. Allein in Afrika, der Negerbevölkerung gegenüber, ist ein solches Verfahren einfach ausgeschlossen. Es bleibt also nur künstliche Immunisierung übrig. Dabei ist aber stets im Auge zu behalten, dass die gesalzenen Tiere Parasitenträger bleiben und durch Vermittlung der Zecken stets die Krankheit auf empfängliche Tiere übertragen können. Deshalb können Tiere aus Küstenfieberbezirken lebend nicht ausgeführt werden, und Zuchttiere können nur nach vorausgehender künstlicher Immunisierung eingeführt werden.

DSCHUNKOWSKY & LUHS beschreiben eine Rinderkrankheit, welche im Süden der Kaukasusländer vorkommt und von ihnen als tropische Form der Piroplasmose bezeichnet wird. Sie hat die weitgehendste Aehnlichkeit mit dem Küstenfieber. Die wichtigsten übereinstimmenden Punkte sind die folgenden:

1. Die Formen, unter welchen die Erreger im peripheren Blute gefunden werden, sind so sehr ähnlich, dass man sie, bloß nach der Morphologie, für identisch erklären würde. DSCHUNKOWSKY & LUHS schildern sehr genau die verschiedenen Formen des Parasiten und trennen sie voneinander (s. u.). Ich habe aus der Besichtigung von Präparaten aus dem Kaukasus den Eindruck gewonnen, dass die einzelnen Formen (komma-, stäbchen-, kokken- und eiförmige Piroplasmen) ohne scharfe Grenze ineinander übergehen. Die beiden russischen Forscher schildern auch selbst die Vielgestaltigkeit der Parasiten, welche eine Folge seiner amöboiden Beweglichkeit sei. KOCH hat auch hier die »Kreuzform« der Parasiten gefunden.

2. Die Krankheit lässt sich durch Ueberimpfung von Blut, wenn es auch massenhaft Parasiten enthält, nicht übertragen.

3. Die Piroplasmen halten sich lange im Tierkörper und können bei anscheinend ganz gesunden Rindern gefunden werden.

4. Geringe Störungen des inneren Gleichgewichtes des Organismus (Rinderpestimpfung, Blutentnahme) können die labile Infektion wiederum zum Aufflammen bringen.

Diesen sehr bemerkenswerten Berührungspunkten stehen aber doch auch eine ganze Reihe von Unterschieden gegenüber:

1. Das klinische Bild wird von DSCHUNKOWSKY und LUHS in eine akute und eine kachektische Form getrennt.

a) Die akute Form wird eingeleitet durch mehrere Temperaturerhöhungen bis 41°, welche in Abständen von 8—12 Tagen aufeinander folgen. Daran schließt sich andauerndes hohes Fieber. Respiration bis 36 pro Minute, Puls bis 120, fadenförmig. Harn nur selten dunkel gefärbt, nicht blutig. Darmerscheinungen schwankend. Delirien, Tod unter Konvulsionen. Wie lange die Krankheit gewöhnlich dauert, ist leider nicht angegeben. Bis zu 96 % der roten Blutkörperchen sind mit ein bis acht Parasiten befallen. Bei der Sektion findet man in fast sämtlichen Organen ausgedehnte Hämorrhagien. Durch die infolge der

kleinen Blutungen entstehende Abhebung der Schleimhäute und darauf folgende Nekrose bilden sich besonders im Labmagen und Dünndarme massenhaft Geschwüre.

b) Die kachektische Form der Erkrankung beginnt mit hohem Fieber, welches allmählich abfällt. Das Krankheitsbild ist vorwiegend durch den Icterus und allmähliche Abmagerung charakterisiert. Nur 10 bis 40% der roten Blutkörperchen beherbergen Parasiten, auch finden sich nur höchstens vier bis fünf an einem Blutkörperchen. Die Blutkörperchen gehen massenhaft zu Grunde (man findet bis zu 800000 im Kubikmillimeter). Tod durch Erschöpfung. Der Labmagen weist flache Geschwüre auf der Höhe der Falten mit gelbbraunem Grunde auf. Starke Vergrößerung der Organe, Leber lehmfarbig, die Galle orangegelb, sehr ähnlich einer dicken Tomatensauce. Milz zwei- bis dreimal so groß als normal, Nieren, abgesehen von den Hämorrhagien, frei. Oedeme in der Subcutis und dem lockeren Bindegewebe in der Nachbarschaft des Peritoneums.

2. Bei der akuten Piroplasmose findet man nur Stäbchen- und Ringformen; bei der Kachexie dagegen fast ausschließlich die Punktformen.

Dieser Schilderung entgegen sei nur an die für Küstenfieber so charakteristischen Infarkte der Leber, der Nieren und der Lunge, an die hämorrhagische Beschaffenheit der Lymphdrüsen erinnert. Geschwüre im Labmagen werden nur gelegentlich von Gray und Robertson, nicht aber von Koch erwähnt. Jedenfalls ist die kachektische Form mit ihren eigentümlichen Parasiten und der schweren Anämie von dem echten Küstenfieber und wohl auch von der akuten transkaukasischen Piroplasmose zu trennen.

Dschunkowsky und Luhs geben an, dass man die Parasiten im Blutserum kranker Tiere, welches gelöstes Hämoglobin enthält, weiterzüchten könne. Die Abbildung scheint mir nicht ganz sicher zu beweisen, dass es sich hier wirklich um lebende und sich vermehrende Organismen handele.

Anhang zum Kapitel: Die Hämoglobinurie der Rinder.

Während seines letzten Aufenthaltes in Ostafrika (1904—05) hat Robert Koch weitere Untersuchungen über die Entwicklung der Protoplasmen des Texas- und des Küstenfiebers in der Zecke angestellt. Das Material lieferten Rinder, welche vor kurzem von verschiedenen Innenstationen nach der Küste gebracht worden und dort zum Teil an Küstenfieber und Texasfieber erkrankt waren. Er betont besonders, wie wichtig es sei, solche Untersuchungen in einem Klima auszuführen, das für die Entwicklung sowohl der Zecken als auch der von ihnen beherbergten Parasiten günstig sei.

In seiner vorläufigen Mitteilung sagt Koch folgendes:

»Das Piroplasma bigeminum, der Erreger des Texasfiebers kann unter bestimmten klimatischen Bedingungen und in gewissen Zecken einen eigentümlichen Entwicklungsgang durchmachen.

Um diese Entwicklung zu verfolgen, untersucht man den Mageninhalt der von einem infizierten Tiere abgenommenen, voll Blut gesogenen Zecken an mehreren aufeinander folgenden Tagen.

Der birnförmige Parasit, dessen Chromatin sich in der Regel schon vorher in zwei voneinander getrennte Massen geteilt hat, verlässt das

rote Blutkörperchen und streckt sich in die Länge, wobei einer der beiden Chromatinkörper an das vordere Ende des Parasiten tritt und eine dunkel gefärbte scharfe Spitze bildet. Die andere Chromatinmasse bleibt ungefähr in der Mitte des Parasiten liegen; sie hat ein weniger kompaktes Aussehen. Es erscheinen darauf strahlenartige Ausläufer unterhalb der Spitze, anfangs zwei bis drei, später mehr. Auch am unteren Ende des Parasiten bilden sich oft mehrere Strahlen oder Zacken. Immer hat der Parasit ein eckiges, strahliges Aussehen. Oft gleicht er einem unten spitz zulaufenden Kolben, an dessen oberen Ende ein von Strahlen umgebenes Chromatinkorn wie ein Stern sitzt.

Vom zweiten Tage ab finden sich neben den eben beschriebenen Formen oft noch solche, bei denen zwei Individuen an ihren unteren Enden miteinander verbunden sind, so dass also ein Körper entsteht, der ein Mittelstück und an beiden Enden desselben mit Strahlen besetzte, sternähnliche Chromatinkörner besitzt. Ich möchte diese Form für eine Art von Kopulation halten. Dann treten kugelige Gebilde auf, deren innere Wand streckenweise mit Chromatin belegt ist und die an der Peripherie noch eine Chromatinspitze tragen. Es hat den Anschein, als ob dieselben aus kopulierten Parasiten hervorgegangen sind, welche die strahligen Fortsätze abgeworfen haben.

Die mit Strahlen versehenen Parasiten haben eine große Neigung sich zu Gruppen zu vereinigen. Man findet sie oft in Haufen von drei bis zu zehn und mehr Exemplaren, unter denen sich gewöhnlich auch kopulierte Paare befinden. Ferner trifft man mitunter längliche, ovale oder birnförmige Körper, welche im blaugefärbten Plasma einen ziemlich großen Chromatinkern von kerniger Beschaffenheit besitzen. Diese letzteren scheinen mir den Uebergang zu bilden zu den verhältnismäßig großen, ebenfalls birnförmigen Formen, welche ich öfters in den Eiern der infizierten Zecken angetroffen habe. Sie sind drei- bis viermal so groß als die Piroplasmen im Blute der Rinder, und es ist deshalb wohl anzunehmen, dass zwischen diesen beiden Formen noch Uebergänge existieren. Dieselben werden in den jungen Zecken zu suchen sein, sei es noch innerhalb des Eies oder unmittelbar nach dem Ausschlüpfen, da bekanntlich die junge Zecke im stande ist, zu infizieren. Bis jetzt ist es mir nicht gelungen diese Uebergangsform zu finden.

Die Entwicklungszustände des Piroplasma bigeminum konnte ich im *Rhipicephalus australis*, Rhip. Evertii und in Hyalomma aegyptium nachweisen, und zwar nur in ausgewachsenen und vollgesogenen Zecken und in deren Eiern. Sie fanden sich niemals bei den oft untersuchten Larven, Nymphen und nicht vollgesogenen geschlechtsreifen Exemplaren.«

Interessant ist eine Mitteilung Lingaards über Texasfieber in Indien. Bei einer Rinderherde wurden Impfungen mittels der Simultanmethode vorgenommen; bei dieser Gelegenheit traten unter den geimpften Tieren Anfälle von Hämoglobinurie mit positivem Parasitenbefunde auf. Diese Thatsache ist wohl nur so zu erklären, dass jene Rinder die Parasiten von einer früheren, unbeobachtet überstandenen Krankheit her im Körper beherbergen, dass durch die Reaktion auf das Serum das Gleichgewicht zwischen Wirt und Parasit zu Gunsten dieses gestört wurde und nun neuerdings ein Anfall erfolgte. Siehe hierzu auch S. 101 unten.

Schütz hatte festgestellt, dass das Blut einer Kuh, 65 Tage nach Ablauf eines Anfalles von Bluthamen entnommen, noch infektiös sein kann. Acht Kühe, welche damit geimpft wurden, erkrankten sämtlich

und eine ging an Hämoglobinurie ein. Elf vorbehandelte Rinder (siehe bei Kossel, dieses Handbuch, Bd. I) blieben frei.

Nun verwendete Schütz Blut eines »gesalzenen« Kalbes, ausgehend von der Auffassung, dass der Organismus des Kalbes, der erfahrungsgemäß eine höhere Widerstandskraft gegenüber dem Piroplasma bigeminum besitzt, diesen Parasiten stärker abschwäche. Von 43 Rindern ($^1/_4$—7 Jahre alt) zeigten nur sechs nach 14 Tagen ganz vereinzelte Parasiten im Blute, bei keinem traten Blutharnen oder sonstige Krankheitserscheinungen auf. Auf die infizierten Weiden getrieben, erkrankten nur drei Tiere an leichtem Blutharnen ohne weitere Folgen. Impfdosis 3 ccm.

Solches »recovered blood« eines Kalbes wird von der tierärztlichen Hochschule in Berlin an Tierärzte unentgeltlich abgegeben. Es hält sich an kühlen Orten aufbewahrt, etwa 8 Tage lang.

Litteratur.

Almy, Bull. de la soc. centr. d. méd. vét., 1901. (N.)
Babes, Compt. rend. Acad. sciences, 1888. — Ders., ibid., 1902.
Bonome, Virchows Archiv, 1895, Bd. 139.
Bowhill & le Doux, Journ. of Hyg., 1904, vol. 4.
Bordet & Danysz siehe Laveran.
Bruce, Brit. med. Journ., 1902, vol. 2.
Cabré & Vallée, Compt. rend. Acad. sciences, 1904.
Chauvelot, Les Babesioses. Paris.
Christophers, Scientif. Memoirs. Government of India, 1905, No. 15.
Dale, Journ. of Comp. Pathology and Therap., vol. 16, 4. Teil.
Dschunkowsky & Luhs, Centralbl. f. Bakt.
Dupuy, Recueil med. veterin., 1888 et 1889.
Edington, Journ. of Hyg.. 1904, vol. 4.
Friedberger & Fröhner, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. d. Krankh. d. Haustiere.
Galli-Valerio, Centralbl. f. Bakt., 1903, Referate.
Giemsa, ebd., 1902, Bd. 32.
Graham-Smith, Journ. of Hyg., 1905, vol. 5.
Hutcheon, Agricult. Journ. Capetown. (N.) 1893. — Ders., ibid., 1899. — Ders., Diseases of the horse.
Hutcheom & Robertson, Veterinary Record, 1902.
Koch, Reiseberichte u.s.w. Berlin (Springer) 1898. — Ders., Second report on Horse-Sickness. Salisbury, Argus Printing Co., 1904. Uebersetzt in: Deut-Kolonialblatt, 1904, Nr. 14 u. 15. — Ders., Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1705. — Ders., Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 1865.
Kossel, dieses Handbuch, Bd. 1.
Laveran, Piropl. equi. Compt. rend. Soc. biol., 1901.
Laveran & Nicolle, Compt. rend. Soc. biol., 1899.
Leblanc & Savigne (Piropl. ovis). Journ. de méd. vétér., 1899. (N.).
Leblanc (Piropl. canis). Compt. rend. Soc. biol., 1900, p. 70 and 168.
Lingaard, Indian med. Gazette, 1904, Mai. — Ders., Report on Dourine etc. Calcutta, Office on the Superintendant of the Government Printing, 1905.
Lounsbury, Agricult. Journal, Cape of Good Hope, 1901. (N.) — Ders., ibid. (N.) — Ders., 1904, No. 5.
Marchoux, Compt. rend. Soc. biol., 1900.
Martini, Ztschr. f. Hyg., 1905.
Motas, Compt. rend. Soc. biol., 1902. — Ders., ibid., 1903.
Nocard, Bull. soc. centr. méd. vétér., 1902. Referat in Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33. — Ders., Horse sickness. Recueil méd. vétér., 1901.
Nocard & Motas, Ann. Pasteur, 1902.
Nocard & Almy, Recueil méd. vétér., 1901, t. 8.
Nocard & Leclainche, Maladies microbiennes des animaux, 1903, t. 3.
Nunn, Veterinary Journ., 1894.
Nuttall, Journ. of Hyg., 1904. — Ders., ibid., 1905.
Piana, Moderno Zooiatro, 1896. (N.).

Piana & Galli-Valerio, Moderno Zooiatro, 1895. Autoreferat in Centralbl. f. Bakt., 1895, Bd. 18 und 1904, Bd. 34.
Pierre (Rapport de Cadiot). Recueil méd. vétér., 1896.
Pallin, Veterin. Journal, 1905.
Robertson, Agricult. Journ., Capetown, 1901 (1902). (N.) — Ders., ibid., 1902. (N.)
Rogers, Brit. med. Journ., 1904, 14. Sept.
Sander, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, 1896, Bd. 22.
Schilling, Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, 1904, Bd. 21.
Schütz, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1904, S. 498.
Schröder, XV. annual report of the bureau of animal industry 1899.
Smith & Kilborne, Bulletin No. 1. Bureau of animal industry. Washington 1893.
Starcovici, Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 14.
Theiler, Schweizer Arch. f. Tierheilkunde, 1901, Bd. 43. — Ders., Journ. of Comparat. Pathology, 1903, vol. 16. — Ders., Fortschritte d. Veterinär-Hyg., 1. Jahrg., Heft 4. Referiert in Centralbl. f. Bakt., Refer., 1904, Bd. 34. — Ders., Bull. de l'Inst. Pasteur, 1905.
Ziemamn, Deutsche med. Wochenschr., 1905.

III.

Die Tuberkulose des Menschen und der Tiere.

Von

Dr. A. Weber,

Regierungsrat am Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin.

Mit 1 Figur im Text.

Einleitung.

Der Streit um die Identität der Menschen- und Tiertuberkulose und um die gegenseitige Uebertragbarkeit beider geht zurück bis auf den Zeitpunkt, da Villemin (1865) zum größten Erstaunen und unter heftigem Widerspruch der meisten seiner Zeit- und Fachgenossen den Satz aufstellte, daß die Tuberkulose eine spezifische, auf einem überimpfbaren Agens beruhende Krankheit sei.

Schon während der siebziger Jahre wurde der Frage von der gegenseitigen Uebertragbarkeit der Menschen- und Tiertuberkulose große Aufmerksamkeit geschenkt und auf experimentellem Wege ihre Lösung versucht.

Heute, da wir sehen, wie schwierig die Frage selbst mit den Hilfsmitteln, welche die moderne Bakteriologie uns an die Hand gibt, zu lösen ist, kann es nicht wunder nehmen, daß die zahlreichen in der vorbakteriologischen Zeit von Chauveau, Gerlach, Klebs, Kitt, Bollinger, Pütz, Siedamgrotzki u. a. angestellten Versuche zu keinem entscheidenden Ergebnis geführt haben. Zu gunsten der Einheit der Menschen- und Tiertuberkulose schien der Streit entschieden zu sein, als R. Koch den Tuberkelbacillus entdeckte und sich auf Grund des Befundes von gleichen Krankheitserregern bei der Tuberkulose des Menschen, des Rindes und des Huhnes allerdings mit einer gewissen Reserve für die Identität dieser Krankheiten aussprach.

Bald jedoch machten Rivolta und Maffucci auf Unterschiede zwischen den Erregern der Säugetier- und der Hühnertuberkulose aufmerksam. Ihrer Ansicht von der Verschiedenheit beider Krankheiten schloss sich 1890 auch Koch an. So wurde, obwohl umstritten, von anderen, namentlich französischen Gelehrten, zunächst die Hühnertuberkulose von der Säugetiertuberkulose abgetrennt. An der Einheit der Menschen- und Rindertuberkulose wurden, obwohl Virulenzunterschiede zwischen den Erregern beider Krankheiten bereits von Villemin, dann von Baumgarten, Straus und anderen bemerkt worden waren, zunächst keine ernstlichen Zweifel erhoben.

Den ersten Anstoß dazu gaben die Untersuchungen englischer und amerikanischer Forscher (Sidney Martin, Smith, Frothingham, Dinwiddie).

Die systematisch und exakt ausgeführten Versuche von Smith verdienen an erster Stelle Erwähnung. Smith machte bereits im Jahre 1898 auf morphologische, kulturelle und tierpathogene Unterschiede aufmerksam, die er zwischen den aus Auswurf schwindsüchtiger Menschen und den aus tuberkulösen Organen perlsüchtiger Rinder gezüchteten Tuberkelbazillen gefunden hatte. Den letzten Schritt scheute jedoch Smith, nämlich die völlige Trennung der Tuberkulose des Menschen von der Tuberkulose des Rindes.

Diesen entscheidenden Schritt that R. Koch[70] auf dem Tuberkulosekongress zu London im Jahre 1901 unter Bezugnahme auf die genannten amerikanischen Forscher und gestützt auf experimentelle Untersuchungen, die er in Gemeinschaft mit Schütz angestellt hatte. Er sprach sich damals wörtlich folgendermaßen aus: »In Berücksichtigung aller dieser Thatsachen halte ich mich zu der Behauptung berechtigt, dass die menschliche Tuberkulose von der Rindertuberkulose verschieden ist, und dass die menschliche Tuberkulose auf das Rind nicht übertragen werden kann.«

A. Die Tuberkulose des Menschen und der Säugetiere.

Robert Koch[70] hat durch seinen Vortrag auf dem Tuberkulosekongress zu London im Jahre 1901 der experimentellen Tuberkuloseforschung neue Bahnen gewiesen und damit fruchtbar und anregend auf ihren weiteren Ausbau eingewirkt. Die Kochsche Anschauung von der Verschiedenheit der Menschen- und Rindertuberkulose ist seit jenem Kongress eine der Hauptstreitfragen geblieben. In allen Ländern begaben sich die Forscher eifrig an die Arbeit, um die Kochsche Lehre nachzuprüfen; auch der Staat nahm sich bei der praktischen Bedeutung der Frage der Angelegenheit an; so wurden in Deutschland, England, Schweden, Russland, Amerika besondere Tuberkulosekommissionen eingesetzt.

Ueberblickt man die seit dem Kochschen Vortrage erschienenen Arbeiten, so zeigt sich, dass mit wenigen Ausnahmen alle zu dem Schlusse kommen, dass Unterschiede vorhanden sind zwischen den vom Menschen und den vom Rinde stammenden Tuberkelbazillen. Auch v. Behring[17], einer der Hauptgegner der Kochschen Anschauung, sagt wörtlich: »Diejenigen Autoren, welche das typische Schwindsuchtvirus des Menschen und das typische Perlsuchtvirus rückhaltlos für identisch erklären, sind Koch gegenüber ganz gewiss im Unrecht, ebenso wie sie im Unrecht sein würden, wenn sie alle vom Menschen stammenden Tuberkelbazillenstämme für identisch erklären wollten.«

Herrscht so ziemlich Einstimmigkeit darüber, dass Unterschiede bestehen zwischen den vom Menschen und den vom Rinde stammenden Tuberkelbazillen, so gehen die Ansichten darüber wieder auseinander, ob diese Unterschiede so konstant und deutlich sind, dass sie zur Trennung der Erreger der Tuberkulose des Menschen von den Erregern der Tuberkulose des Rindes berechtigen.

Dass sich beide Erreger sehr nahe stehen, darüber kann auch nicht der geringste Zweifel sein. Aber gerade aus diesem Grunde ist von

vornherein anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen Menschen- und Rindertuberkelbazillen sehr feiner Art sind, dass sie deutlich nur zum Ausdruck kommen werden bei nach einheitlichem Plane ausgeführten methodischen Untersuchungen, wie sie Vorbedingung für jedes vergleichende Studium sind. Dies gilt sowohl hinsichtlich der morphologischen und kulturellen als auch der tierpathogenen Eigenschaften, worauf im folgenden näher eingegangen werden soll.

I. Morphologische und kulturelle Unterschiede zwischen Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft.

Auf morphologische und kulturelle Unterschiede zwischen Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft haben aufmerksam gemacht Smith, Vagedes, Lartigau, Ravenel, Moeller, Gratia, Arpad, Beck, Dorset, Wolbach und Ernst, Kossel, Weber & Heuss.

Smith[120] untersuchte sieben Kulturen aus menschlichem Sputum, sechs Kulturen von Rindern, je eine Kultur von der Katze, vom Pferd und vom Schweine, ferner eine Kultur von einem Rüsselbär. Als Nährboden wurde Hundeblutserum benutzt. — Smith kommt zu nachstehender Schlussfolgerung:

1. Tuberkelbazillen aus Rindern und anderen Tieren (mit Ausnahme des durch einen schwindsüchtigen Menschen angesteckten Rüsselbäres) wachsen in einer Anzahl von Generationen weniger üppig als Tuberkelbazillen aus menschlichem Sputum. (Sputumkultur I macht eine Ausnahme und ist vermutlich eine atypische Form*)).
2. Tuberkelbazillen aus Rindern werden viel weniger durch gewisse Modifikationen des Nährbodens beeinflusst.
3. Tuberkelbazillen aus Rindern neigen dazu, kurze Formen zu bilden, eine Eigenschaft, die auch bei längerer Fortzüchtung erhalten bleibt. Tuberkelbazillen aus Menschen sind entweder von Anfang an schlanker oder werden es bei der Fortzüchtung.

Smith unterscheidet auf Grund der morphologischen und kulturellen sowie der pathogenen Eigenschaften »a human or sputum« und »a bovine variety of the tubercle bacillus«.

Ravenel[101] konnte die Angaben von Smith bestätigen. Nach ihm sind die Unterschiede am ausgesprochensten bei Wachstum auf Blutserum. Auf Glycerinagar, Glycerinbouillon und Glycerinkartoffel sollen sie sich bei fortgesetzter Weiterzüchtung verwischen.

Ravenel legt dem Unterschied im Wachstum auf Blutserum differentialdiagnostische Bedeutung bei, er sagt: der vom Rinde stammende Tuberkelbacillus besitzt in der Kultur ziemlich konstante und bleibende Eigentümlichkeiten des Wachstums und der Morphologie, durch welche er unterschieden werden kann (»may tentatively be differenciated«) von dem Tuberkelbacillus, der sich gewöhnlich beim Menschen findet.

Vagedes[133] giebt an, dass zwei von ihm untersuchte Perlsuchtkulturen und von 28 vom Menschen stammenden Kulturen eine aus der Lunge eines 15jährigen Mädchens gezüchtete Kultur, die sich auch dem Kaninchen gegenüber ebenso virulent verhielt wie Perlsuchtbazillen, auffallend kurze Formen im mikroskopischen Präparate von Glycerinserumkulturen aufwiesen.

---

*) Vielleicht handelte es sich bei dieser Kultur überhaupt nicht um Tuberkulose.

Moeller[86] vermisst beim Rindertuberkelbacillus im Gegensatz zum menschlichen Tuberkelbacillus den wachstumsbeschleunigenden Einfluß des Glycerins.

Beck[13] giebt an, dass die Perlsuchtbacillen auf Serum ohne Glycerinzusatz üppiger gedeihen als mit Glycerinzusatz.

Dorset[36] fand besonders deutliche Unterschiede auf einem Eiernährboden, er teilt seine Kulturen in zwei Gruppen ein.

Die erste Gruppe ist charakterisiert durch sehr spärliches Wachstum, durch feuchte und glänzende Beschaffenheit des frischen Kulturbelages, der sich leicht mit der Platinöse abnehmen und fein in Bouillon verteilen lässt. Zu dieser Gruppe gehören zwei Kulturen vom Rinde und zwei Kulturen vom Menschen, letztere gezüchtet aus Mesenterialdrüse eines zwölfjährigen Mädchens und aus Peritonealtuberkel eines fünfjährigen Kindes (vgl. S. 138).

Die zweite Gruppe ist ausgezeichnet durch üppigeres Wachstum, trockenen, häufig an der Oberfläche glänzenden, ziemlich schwierig mit der Platinöse abzuhebenden Belag, der sich schwer gleichmäßig in Flüssigkeiten verteilen lässt. In diese zweite Gruppe gehören acht Kulturen menschlicher Herkunft, zwei aus Sputum, drei aus Lunge, eine Kultur aus Peritonealtuberkel, eine aus Mesenterialdrüse, ferner eine aus der Milz eines mit menschlichen Tuberkelbazillen geimpften Pavians.

Eine längere Fortzüchtung kann nach Dorset die genannten kulturellen Unterschiede verwischen. Im mikroskopischen Präparate fand Dorset keine deutlichen Unterschiede.

Eingehende Untersuchungen über das Wachstum von menschlichen Tuberkelbazillen und Rindertuberkelbazillen sind ferner von Wolbach & Ernst[144] angestellt worden. Sie studierten das Wachstum auf dem Dorsetschen Eiernährboden, auf Glycerinagar, Blutserum, Glycerinbouillon und auf dem Fickerschen Gehirnnährboden. Die von Dorset bei Wachstum auf dem Eiernährboden angegebenen Unterschiede konnten Wolbach & Ernst bestätigen, sie sind nach ihren Erfahrungen konstant und deutlich. Auch auf Glycerinagar, Blutserum und dem Fickerschen Nährboden fanden sie Unterschiede. Am deutlichsten sind sie jedoch nach Wolbach & Ernst im Wachstum auf 6proz. Glycerinkalbfleischbouillon. Die Tuberkelbazillen menschlicher Herkunft bilden eine dickere, mehr gefaltete, früher eine dunkelcrême Farbe annehmende Haut. Die Rindertuberkelbazillen, obgleich die ganze Oberfläche bedeckend und an der Wand emporkletternd, bilden keine so dicke, gefaltete und gefärbte Haut. Die menschlichen Tuberkelbazillen haben beinahe auf allen Nährböden mehr oder weniger die Tendenz einen gelblichen bis braunrötlichen Farbstoff zu bilden, während die Rindertuberkelbazillen eine mehr reinweiße Farbe behalten.

Mit der letzteren Angabe im Einklange stehen die Untersuchungen von Arpad[10], die an 25 Stämmen menschlicher Tuberkelbazillen und an 12 Stämmen Rindertuberkelbazillen ausgeführt sind. Bei Züchtung auf Glycerinkartoffel bildeten die Tuberkelbazillen menschlicher Herkunft fast ohne Ausnahme gelbrötlichen bis ziegelorangeroten Farbstoff, während die Rindertuberkelbazillen eine solche Farbstoffbildung nicht zeigten. Nach der Erfahrung des Verfassers, die sich mit Angaben von Krompecher & Zimmermann[78] deckt, ist die Farbstoffbildung der Bazillen des Typus humanus auf Glycerinkartoffel keine konstante Eigenschaft. Sie kann bei ein und demselben Stamme in der einen Generation ein-

treten, in der anderen wieder ausbleiben. Wahrscheinlich hängt dies mit der chemischen Zusammensetzung der verschiedenen Kartoffeln zusammen.

KOSSEL, WEBER & HEUSS[75] fanden bei ihren vergleichenden Untersuchungen von Tuberkelbazillen des Menschen, des Rindes und des Schweines ebenfalls deutliche und konstante morphologische und kulturelle Unterschiede, und zwar in Uebereinstimmung mit WOLBACH & ERNST sowie BECK am deutlichsten bei Züchtung auf Glycerinbouillon (Rindfleischbouillon von amphoterer Reaktion mit 2proz. Glycerinzusatz). KOSSEL, WEBER & HEUSS trennen die Tuberkelbazillen der Säugetiere in zwei Gruppen, in die Bazillen des Typus humanus und diejenigen des Typus bovinus.

Die Bazillen des Typus humanus zeigen auf Glycerinbouillon üppiges Wachstum in Gestalt einer innerhalb etwa 3 Wochen über die ganze Oberfläche wachsenden und an der Kölbchenwand emporkletternden, faltigen, gleichmäßig dicken Haut. Die Bazillen des Typus bovinus bilden ein feines, häufig netzartig über die Oberfläche sich ausbreitendes Häutchen. Innerhalb dieses Häutchens treten dann an einzelnen Stellen warzenartige, oft in die Tiefe wachsende Verdickungen auf. Andere Stämme wachsen als seidenpapierartiges, dünnes Häutchen gleichmäßig über die ganze Oberfläche. Nie war der Ertrag einer Kultur von Bazillen des Typus bovinus so üppig wie der einer Kultur von Bazillen des Typus humanus.

Im mikroskopischen Präparate dieser Glycerinbouillonkulturen konnten auch morphologische Unterschiede nachgewiesen werden. Die Bazillen des Typus humanus sind zarte, schlanke, häufig etwas gekrümmte, unter sich meist gleichmäßig gestaltete und den Farbstoff gleichmäßig aufnehmende Stäbchen, die Bazillen des Typus bovinus erscheinen als dicke, plumpe, unregelmäßig gestaltete, den Farbstoff ungleichmäßig aufnehmende Stäbchen. Häufig sieht man dunkel gefärbte ovale Körper in einem schwach gefärbten Bazillenleib. Außer gekörnten finden sich auch knopfförmig an einem Ende angeschwollene Formen.

Von 64 Kulturstämmen, die aus 56 Fällen menschlicher Tuberkulose gezüchtet worden waren, wiesen 56 Stämme die für den Typus humanus charakteristischen Eigenschaften auf. Es fanden sich darunter Fälle von Lungentuberkulose, Drüsentuberkulose, Knochen- und Gelenktuberkulose, Urogenitaltuberkulose, Miliartuberkulose, Darmtuberkulose, tuberkulöser Hirnhautentzündung, und zwar von Tuberkulösen jeden Alters. Die übrigen acht Kulturstämme aus sechs verschiedenen Fällen menschlicher Tuberkulose zeigten ebenso wie sämtliche vom Rinde und vom Schweine stammenden Kulturen (13 Kulturstämme von elf verschiedenen Rindern und sieben Kulturen aus sieben Schweinen) den Typus bovinus. Die den Typus bovinus zeigenden Kulturen aus tuberkulösen Veränderungen des Menschen stammten alle von Kindern im Alter von $1^3/_4$ bis $6^1/_2$ Jahren, und zwar mit Ausnahme eines Falles, in dem sie aus Miliartuberkulose der Lunge gezüchtet worden waren, sämtlich aus tuberkulös veränderten Teilen des Darmes oder der Mesenterialdrüsen.

GRATIA[46], DE JONG[60], HAMILTON & YOUNG[51] halten im Gegensatz zu den genannten Autoren die morphologischen und kulturellen Unterschiede für zu unbeständig, um Schlüsse daraus ziehen zu können.

Einen weiteren auf den biologischen Eigenschaften beruhenden Unterschied in dem Verhalten der Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft

hat Smith[122 u. 124] beobachtet. Er beruht auf der durch die Zersetzung des Glycerins hervorgerufenen Reaktionsveränderung einer schwach sauern Glycerinbouillon (Bouillon mit 3—5proz. Glycerin und einem Säuregrad von 2proz. Normalsäure — »if the acidity be made equivalent to about 2 % of normal acid, phenolphthalein being the indicator« —).

Bei den vom Rinde stammenden Tuberkelbazillen geht die Azidität der Nährbouillon dauernd zurück, sie nähert sich allmählich dem Neutralpunkte, kann ihn sogar überschreiten, so daß eine Azidität oder Alkalität von ca. 0,1—0,2 erreicht wird, wenn die Haut über die ganze Fläche gewachsen ist. Eine Aenderung der Reaktion tritt dann nicht mehr ein. Eine auch in ihren übrigen Eigenschaften den »bovine type« zeigende, von Smith aus der verkästen Mesenterialdrüse eines dreijährigen Knaben gezüchtete Kultur, ebenso eine von Ravenel aus Mesenterialdrüse eines 17 Monate alten Kindes gewonnene Kultur des Typus bovinus veränderte nach den Untersuchungen von Smith die Reaktion der Bouillon in derselben Weise (vgl. S. 137 u. 138).

Eine ganz andere Kurve weisen dagegen die Bazillen des »human type« auf. Der Säuregrad vermindert sich zunächst während des ersten Monats, steigt dann aber wieder während des zweiten Monats und schwankt mehr oder weniger, erreicht jedoch niemals den Neutralpunkt (vgl. die Kurven auf folgender Seite).

Dieser Unterschied in der Säurekurve, dem Smith differentialdiagnostische Bedeutung beilegt, wird auch durch langes Fortzüchten nicht verwischt. Auch beim Tuberkulin kommt nach Smith dieser Unterschied zum Ausdruck. Aus Bazillen des Typus bovinus hergestelltes Tuberkulin ist schwach alkalisch, wenn die Kulturen genügend Zeit gehabt haben, sich zu vermehren, aus Bazillen des Typus humanus gewonnenes Tuberkulin ist sauer. Smith ist der Ansicht, dass unter diesen Umständen die beiden Tuberkuline wohl nicht als völlig identisch angesehen werden können.

Wir sehen, von den verschiedensten Seiten und unabhängig voneinander sind Unterschiede zwischen den Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft in morphologischer und biologischer Hinsicht nachgewiesen worden.

Erwähnt sei jedoch, dass alle diese Unterschiede sich differentialdiagnostisch nur verwerten lassen bei Züchtung der Tuberkelbazillen unter genau denselben Versuchsbedingungen (Gleichheit des Nährbodens, der Brutschranktemperatur, des Alters der Kultur). Ferner sei ausdrücklich betont, dass eine Unterscheidung der Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft auf Grund der Morphologie im Menschen- oder Tierkörper im allgemeinen nicht möglich ist.

Was die kulturellen Unterschiede betrifft, so ist nach den Erfahrungen des Verfassers das Wachstum auf Glycerinbouillon zur Differentialdiagnose am meisten geeignet. Aber auch hier sind gewisse Vorsichtsmaßregeln erforderlich. Jede neue Bouillonkochung, die am besten jedesmal gleich in großer Menge hergestellt wird, muss erst durch einen Vorversuch daraufhin geprüft werden, ob sie auch zur Züchtung des Tuberkelbacillus überhaupt brauchbar ist. Ferner sollten nur möglichst frisch gezüchtete Stämme miteinander verglichen werden, vor allem sind alte Laboratoriumskulturen, deren Herkunft unsicher ist, vom Versuche auszuschalten.

Die Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte vorausgesetzt, ergiebt sich die Schlußfolgerung: Die Säugetiertuberkelbazillen lassen

sich durch die Untersuchung mittels des Kulturverfahrens in zwei Gruppen trennen, in die Bazillen des Typus humanus und in die Bazillen des Typus bovinus.

Säurekurve nach Theobald Smith.

a und *d*, Säurekurve der Bazillen des Typus bovinus
b und *c*, Säurekurve der Bazillen des Typus humanus.

II. Unterschiede in den pathogenen Eigenschaften von Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft.

Die vom Rinde stammenden Tuberkelbazillen besitzen für die meisten Säugetiere höhere Virulenz als die »menschlichen« Tuberkelbazillen. Dies gilt z. B. für Meerschweinchen, Kaninchen, Maus, Ratte, Schaf, Ziege, Schwein, Hund, Esel, Pferd, Affe u. a. Es muss aber davor gewarnt werden, daraus ohne weiteres zu folgern, dass die Rindertuberkelbazillen für alle Säugetiere und auch für den Menschen virulenter sein müssten, wie letzterer Schluss von Nocard[89], de Jong[60],

*) Anzahl der Tage die nach den ersten Zeichen des Wachstums verstrichen waren. Die Bruchzahlen an den Kurven geben an, ein wie großer Teil der Bouillonoberfläche zur Zeit der Titration bewachsen war.

v. Behring*) u. a. gezogen worden ist. Ein lehrreiches Beispiel dafür, wie wenig in dieser Richtung schematisiert werden darf, giebt uns das Verhalten verschiedener Vogelarten den einzelnen Typen von Tuberkelbazillen gegenüber. So sind Hühner, Enten, Gänse und Tauben empfänglich für Hühnertuberkelbazillen, unempfänglich dagegen für Rinder- und Menschentuberkelbazillen. Wie falsch es wäre, daraus den Schluss ziehen zu wollen, dass sich nun alle Vogelarten ebenso verhalten müssten, zeigt der Papagei; er ist im Gegensatz zum Huhn nicht nur auch für Rinder- und Menschentuberkelbazillen empfänglich, sondern für ihn ist, wie Verfasser nachweisen konnte, der Rindertuberkelbacillus am virulentesten, dann kommt der »menschliche« Tuberkelbazillus und erst zuletzt der Hühnertuberkelbacillus.

Daraus geht hervor, dass jede einzelne Tierart für sich auf ihr Verhalten den verschiedenen Typen von Tuberkelbazillen, dem Typus bovinus, humanus und gallinaceus gegenüber geprüft werden muss. Das Rind ist, wie wir sehen werden, unempfänglich für den Typus humanus, hochempfänglich für den Typus bovinus, das Schwein ist empfänglich für den Typus bovinus, weniger empfänglich, aber nicht unempfänglich für den Typus humanus. Auch die Bazillen des letzteren Typus können, wie die Fütterungsversuche von Ravenel[100] sowie von Kossel, Weber und Heuss[75] zeigen, beim Schweine eine allgemeine, allerdings sehr langsam fortschreitende Tuberkulose erzeugen. Aehnlich verhält sich die Ziege, bei der nach Nocard subkutane Impfung mit »menschlichen« Tuberkelbazillen unter Umständen erst nach 3 Jahren zum Tode führen kann.

Einer eingehenden Betrachtung hinsichtlich ihres Verhaltens den vom Rinde und den vom Menschen stammenden Tuberkelbazillen gegenüber sollen im folgenden Kaninchen und Rinder unterzogen werden, an ihnen sind die meisten diesbezüglichen Versuche angestellt worden, sie eignen sich am besten dazu, im Tierexperiment eine Entscheidung darüber herbeizuführen, ob ein Kulturstamm dem Typus humanus oder dem Typus bovinus zuzurechnen ist.

Auch beim Meerschweinchen treten, worauf Smith[120], Ravenel[101], Dorset[36], Gratia[46], Beck[13], Kossel, Weber und Heuss[75] aufmerksam gemacht haben, Unterschiede in der krankmachenden Eigenschaft der beiden Typen hervor. So erliegen die Meerschweinchen der Impfung mit Rindertuberkelbazillen im allgemeinen rascher als derjenigen mit »menschlichen« Tuberkelbazillen. Im Ausstrichpräparate von Organen der Perlsuchtmeerschweinchen finden sich in der Regel viel zahlreicher Tuberkelbazillen als bei Meerschweinchen, die der Impfung mit menschlichen Tuberkelbazillen erlegen sind. Auch im pathologisch-anatomischen Bilde finden sich Verschiedenheiten. Die genannten Unterschiede sind jedoch bei der hohen Empfänglichkeit der Meerschweinchen für beide Typen nicht so konstant und deutlich, dass sie differentialdiagnostisch verwertet werden könnten.

1. Versuche an Kaninchen.

Schon bei den ersten Impfversuchen, die mit tuberkulösem Material an Kaninchen angestellt worden sind, zeigte sich ein Unterschied zwi-

---

*) v. Behring, Ueber alimentäre Tuberkuloseinfektionen im Säuglingsalter. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, 1904, Bd. 3, Heft 2.

schen dem vom Menschen und dem vom Rinde stammenden Material. So sagt Villemin*): »Nous ferons remarquer qu'aucun de nos lapins, inoculés avec du tubercule humain, ne nous a présenté une tuberculisation aussi rapidement et complètement généralisée que celle que nous avons obtenue avec l'inoculation du tubercule de vache.«

Bei Fütterungsversuchen, die Orth**) 1876 anstellte, erkrankten nur die mit Perlsuchtknoten vom Rinde gefütterten Kaninchen, während die mit Material von käsiger Pneumonie des Menschen gefütterten Tiere gesund blieben.

Die ersten Impfversuche Baumgartens***) mit tuberkulösem Material von menschlichen Leichen in das Unterhautzellgewebe, die Peritonealhöhle und die vordere Augenkammer von Kaninchen waren von vollständigem Misserfolg begleitet, erst als ein Stück perlsüchtiger Lunge vom Kalb verimpft wurde, zeigten die damit geimpften Kaninchen nach einem Monat alle eine generalisierte Tuberkulose, und zwar gelang diese Uebertragung mit »mathematischer Sicherheit«. Später erhielt von Baumgarten auch mit tuberkulösem Material vom Menschen positive Ergebnisse, aber nicht mit der Regelmäßigkeit wie bei Verimpfung von Perlsuchtmaterial.

Auch Straus†) weist auf die verhältnismäßig geringe Empfänglichkeit der Kaninchen für »menschliche« Tuberkulose hin, ebenso Beck[13], der bei intraperitonealer Impfung »einigermaßen differential diagnostisch verwertbare Resultate« erzielte.

Eine genauere Prüfung der Virulenz von Tuberkelbazillen ist von Vagedes[133] angestellt worden. Er teilt die Tuberkelbazillen nach der verschiedenen pathogenen Wirkung, die sie nach intravenöser Injektion bestimmter genau abgewogener Kulturmengen beim Kaninchen entfalteten, in drei Virulenzklassen ein. In die virulenteste Klasse, der Kulturstämme angehören, die in einer Menge von $^1/_8$ bis $^1/_4$ mg in die Blutbahn gebracht, in 1—2 Monaten zu allgemeiner Miliartuberkulose führen, rechnet Vagedes die zwei von ihm untersuchten Perlsuchtkulturen und vier von 28 überhaupt geprüften Kulturen menschlicher Herkunft, unter diesen vier befindet sich diejenige, die auch morphologisch am meisten Aehnlichkeit mit den Perlsuchtbazillen hatte (vgl. S. 109). Nur diese virulentesten Stämme riefen bei subkutaner Impfung kleinerer Mengen ($^1/_4$ mg) allgemeine Tuberkulose bei Kaninchen hervor, während weniger virulente Kulturen selbst in einer Dosis von 10 mg subkutan injiziert keine allgemeine Wirkung hatten. Auch bei Impfung in die vordere Augenkammer erkrankten nur die mit den virulentesten Kulturen geimpften Tiere an einer disseminierten Tuberkulose.

Erwähnt seien hier ferner die Arbeiten von Veszprémi[134] sowie von Krompecher & Zimmermann[78]. Auffallend ist, dass in den sich auf 30 Fälle chirurgischer Tuberkulosen (Lymphadenitis tuberculosa, Arthritis bzw. Ostitis tuberculosa, Tendovaginitis tuberculosa) erstreckenden Versuchen von Krompecher & Zimmermann $^2/_3$ der mit 2 mg Rein-

*) Villemin, Études sur la tuberculose. Paris 1868, p. 538.

**) Orth, Experimentelle Untersuchungen über Fütterungstuberkulose. Virchows Archiv. 1879, Bd. 76.

***) Baumgarten, Ueber das Verhältnis von Perlsucht und Tuberkulose. Berl. klin. Woch., 1880, S. 697.

†) Straus, La tuberculose et son bacille. Paris 1895.

kultur intravenös geimpften Kaninchen schon innerhalb 3 Wochen an miliarer Tuberkulose und Pneumonie zu Grunde gingen.

Smith[120] fand scharfe Unterschiede beim Kaninchen bei Impfung mit dem »human type« und dem »bovine type«. Er impfte Kaninchen intravenös mit 0,5 ccm einer Tuberkelbazillenaufschwemmung, welche die Dichtigkeit und Trübung einer 24stündigen Typhusbazillenkultur hatte, eine Dosis, die nach Smith etwa 1 mg feuchter Tuberkelbazillen entspricht. Bei dieser Impfmethode unterscheidet er drei Erkrankungsformen:

1. Die rapid innerhalb 2–3 Wochen tödlich endende Erkrankung durch Bazillen des Typus bovinus;

2. die milde Krankheit durch Bazillen des Typus humanus, die vielleicht 6 Monate oder länger dauern dürfte;

3. eine zwischen diesen beiden stehende Form, die aber selten vorkommt. Bei dieser gehen die Kaninchen nach 4—5 Wochen ein.

Bei den der Impfung mit Bazillen des Typus bovinus erlegenen Kaninchen waren die Lungen mit Tuberkeln dicht durchsetzt. Die Leber war fettig degeneriert und etwa in der Hälfte der Fälle durchsetzt mit kaum sichtbaren grauen Pünktchen. Die auf das Zwei- bis Dreifache des normalen Volumens vergrößerte Milz enthielt gewöhnlich kleine Tuberkel. In den Nieren fanden sich mit bloßem Auge sichtbare Tuberkel nur selten.

Bei den einige Monate nach Impfung mit Bazillen des Typus humanus getöteten Tieren fanden sich in den Lungen tuberkulöse Herde von 1 mm bis 1 cm Durchmesser. Die Funktion des Organes war nicht gestört. In Leber und Milz waren häufig kleinste Tuberkel spärlich über das Organ zerstreut. Die Nieren zeigten an der Oberfläche unter der Kapsel spärlich opake weiße Herde von 1—2 mm im Durchmesser. Auf dem Durchschnitte entsprachen diesen runden Herden häufig radiäre, weiße, strichförmige Herde, die gewöhnlich in der Marksubstanz endeten. Die Lymphdrüsen waren in der Regel frei.

Mikroskopisch fand sich bei Infektion mit Bazillen des Typus bovinus in den Lungen rapide Nekrose und eine große Zahl von Tuberkelbazillen, während bei Impfung mit Typus humanus die Nekrose selten, die Zahl der Tuberkelbazillen gering war.

Zu ähnlichen Resultaten gelangte bei gleicher Versuchsanordnung Dorset[36]. Er trennte die von ihm untersuchten Kulturstämme auf Grund des Kaninchenversuches in zwei Gruppen. Diese Trennung entspricht, wie gleich bemerkt sei, derjenigen auf Grund der kulturellen Merkmale (vgl. S. 110).

Gruppe I: Die Kaninchen starben alle innerhalb 20 Tagen an einer schweren allgemeinen Tuberkulose. In diese Gruppe gehören zwei Kulturen vom Rinde und zwei vom Menschen.

Gruppe II: Die Kaninchen lebten durchschnittlich $105^3/_4$ Tage, eines war nach einem Jahre noch am Leben. Diese Gruppe umfasst acht Kulturen menschlichen Ursprunges.

Kossel, Weber & Heuss[75] fanden ebenfalls scharfe Unterschiede zwischen den Bazillen des Typus humanus und des Typus bovinus im Kaninchenversuche. Sie empfehlen die Kaninchenimpfung als wertvolle Kontrolle und als Ersatz für den Versuch am Rinde. Die Unterschiede kommen sowohl bei subkutaner Impfung von 0,01 g Tuberkelbazillen unter die Bauchhaut als auch bei intravenöser Impfung von 0,001 bis 0,002 g Tuberkelbazillen zum Ausdruck.

20 Kulturstämme des Typus bovinus, vom Rinde und Schweine stammend, riefen bei der subkutanen Impfung eine allgemeine, innerhalb 6 Wochen bis über 4 Monaten zum Tode führende Tuberkulose hervor; intravenös verimpft, töteten sie die Kaninchen ohne Ausnahme innerhalb 17–20 Tagen. Genau ebenso verhielten sich acht Stämme des Typus bovinus, die aus sechs Fällen von Tuberkulose bei Kindern gezüchtet waren und auch morphologisch und kulturell die Merkmale des Typus bovinus zeigten (vgl. S. 143).

52 vom Menschen stammende Kulturen, die kulturell den Typus humanus zeigten, vermochten dagegen mit einer Ausnahme*) keine allgemeine Tuberkulose beim Kaninchen zu erzeugen.

Nach subkutaner Verimpfung von Bazillen des Typus humanus entwickelte sich an der Impfstelle ein Abscess, der entweder aufbrach und sich entleerte oder abgekapselt wurde. Nach 4 Monaten wurden die Tiere getötet. Bei einem kleinen Teile waren überhaupt keine Veränderungen mehr vorhanden, bei den meisten fand sich an der Impfstelle ein abgekapselter, gelben dicken Eiter enthaltender Abscess von verschiedenster Größe. Die regionären Drüsen waren, was im Gegensatz zur Impfung mit Bazillen des Typus bovinus, bei der die regionären Drüsen stets verkäst waren, besonders betont sei, in allen Fällen frei von Veränderungen, ebenso in vielen Fällen die inneren Organe. Nur bei einer Anzahl von Tieren fanden sich in den Lungen vereinzelte grauweiße Knötchen. Diese riefen jedoch, auf Meerschweinchen verimpft, nur zum Teil Tuberkulose hervor; wahrscheinlich handelte es sich um teilweise ausgeheilte Prozesse.

Die intravenöse Verimpfung von 0,001—0,002 g des Typus humanus beeinträchtigte zunächst das Allgemeinbefinden der Kaninchen nicht merkbar. Wurden sie nach 4 Monaten getötet, so fanden sich lokalisierte tuberkulöse Herde in Nieren, Gelenken, Lungen oder Hoden. In einigen wenigen Fällen zeigten die Tiere, nach dieser Zeit getötet, gar keine Veränderungen mehr, die Tuberkulose war ausgeheilt, wie es auch VESZPRÉMI[134] und HEYMANS[52] beschreiben.

Die an ca. 1000 Kaninchen mit zehn verschiedenen Kulturstämmen menschlicher Tuberkulose angestellten Versuche HEYMANS geben ein sehr interessantes und klares Bild vom Krankheitsverlaufe bei den mit Bazillen des Typus humanus intravenös geimpften Kaninchen. HEYMANS impfte $^1/_2$—2 ccm einer stets gleichen Tuberkelbazillenaufschwemmung (genauere Angaben sind darüber nicht gemacht) in die Ohrvene. Nach HEYMANS werden im allgemeinen alle injizierten Bazillen im Kapillarsystem der Lungen zurückgehalten und führen zu einer Miliartuberkulose der Lungen. Diese kann fortschreiten, sich generalisieren und zum Tode führen, sie kann aber auch Halt machen, zurückgehen und selbst ausheilen. In der Regel heilen nicht alle Tuberkel aus, einige entwickeln sich weiter, aus ihnen entstehen später mehr oder weniger umfangreiche Abscesse in der Lunge. Aber selbst Abscesse von 1–2 cm Durchmesser können nach HEYMANS durch Resorption des Eiters und Narbenbildung ausheilen.

---

*) Diese Ausnahme betraf eine Kultur, die aus der Mesenterialdrüse einer 30 Jahre alten, an schwerer Darmphthise leidenden Frau gezüchtet war. Die Kultur zeigte im Wachstum die Merkmale des Typus humanus, im Kaninchenversuche diejenigen des Typus bovinus. Die nähere Untersuchung ergab, dass es sich um eine Mischkultur von Bazillen des Typus humanus und des Typus bovinus handelte. Durch den Kaninchenversuch und das Plattenkulturverfahren konnten beide Typen getrennt werden.

Tötet man Kaninchen, deren Gewicht zunimmt, nach 4—6 Monaten, so findet man die tuberkulösen Veränderungen gewöhnlich nicht gleichmäßig über die Lungen zerstreut, sondern vielmehr mit Vorliebe an den exzentrischen Partien, am Hilus, an den oberen und unteren Rändern, an der Basis, am häufigsten in der Spitze lokalisiert. Auf die Häufigkeit der Lokalisation dieser Herde in der Spitze hat auch SMITH aufmerksam gemacht.

Während nun die Lungentuberkulose ausheilen kann, kommt es häufig zur Entwicklung lokalisierter tuberkulöser Herde in anderen Organen. So kann nach HEYMANS 6 Monate bis 2 Jahre nach der intravenösen Impfung eine Gelenktuberkulose, Hodentuberkulose, Iristuberkulose, Nierentuberkulose, Tuberkulose der Leber, Milz, Nebennieren, der inneren Geschlechtsorgane auftreten. Am häufigsten beobachtete HEYMANS den periartikulären Abscess.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei intraperitonealer Impfung, die anfangs vorhandene Serosentuberkulose kann ausheilen, es kann eine sekundäre Lungentuberkulose auftreten, die ihrerseits wieder ausheilen kann, während Tuberkulose eines peripheren Organes in Erscheinung tritt.

LINK[84] führte Impfversuche in die vordere Augenkammer von Kaninchen aus. Er fand ebenfalls, dass die Perlsuchtbazillen für das Kaninchen viel virulenter sind als die »menschlichen« Tuberkelbazillen.

Das Kaninchen ist infolge seiner hohen Empfänglichkeit für die Bazillen des Typus bovinus und seiner nur geringen Empfänglichkeit für die Bazillen des Typus humanus ein geeignetes Versuchstier, um im einzelnen Falle zu entscheiden, welchem der beiden Typen ein Kulturstamm zugehört. Voraussetzung ist das Arbeiten mit genau abgewogenen Mengen Reinkultur.

Aber auch beim Kaninchenversuche können Irrtümer und Fehler mit unterlaufen.

Bei der subkutanen Impfung ist darauf zu achten, dass die Tuberkelbazillenaufschwemmung nur unter die Haut und nicht etwa, wie es bei unruhigen Tieren leicht geschehen kann, unter die Fascie in die Muskulatur gespritzt wird. In letzterem Falle wuchern, wie Verfasser beobachten konnte, die Tuberkelbazillen auf das Peritoneum und durch das Peritoneum durch, und es entwickelt sich im Verlaufe mehrerer Monate ein perlsuchtartiges Krankheitsbild. Tötet man ein solches Kaninchen nach 4—6 Monaten, so findet man auf der dem Impforte entsprechenden Stelle des Peritoneums eine bis Haselnussgröße erreichende verkäste Geschwulst, die dem Peritoneum entweder breit aufsitzt oder gestielt ist. Geschwülste derselben Beschaffenheit von Stecknadelkopfbis über Haselnussgröße finden sich im Netze, auf der Serosa des Darmes, auf dem Peritonealüberzuge des Zwerchfells und der Leber. Auch die inneren Organe, besonders die Nieren und Lungen, enthalten in geringer Anzahl tuberkulöse Herde.

Die Impfung von Kaninchen mit Bazillen des Typus humanus unter die Fascie in die Bauchmuskulatur kann geradezu als eine Methode bezeichnet werden, um beim Kaninchen perlsuchtartige Veränderungen hervorzurufen.

Zu der intravenösen Impfung dürfen nur erwachsene gesunde Kaninchen verwandt werden. Sehr störend kann sich, wie auch SMITH[120] mitteilt, die latente Kaninchenseuche bemerkbar machen. Tiere, die mit dieser behaftet sind, erliegen der Impfung mit den Bazillen des Typus humanus unter Umständen ebenso rasch wie der Impfung mit

Bazillen des Typus-bovinus. Auch die Coccidiose kann nach Dorset[36] den Versuch stören.

Werden die erwähnten Fehlerquellen ausgeschlossen, so hat folgender Satz Geltung: Die Bazillen des Typus bovinus, in einer Menge von 0,001 g intravenös injiziert, töten Kaninchen innerhalb 3 Wochen, die Bazillen des Typus humanus, in derselben Menge injiziert, rufen zunächst keine auffallenden Krankheitserscheinungen hervor, erst nach Monaten zeigen sich Zeichen einer chronischen Tuberkulose, die am häufigsten in den Gelenken, Nieren, Lungen, Hoden lokalisiert ist. Die Bazillen des Typus bovinus, in einer Menge von 0,01 g subkutan unter die Bauchhaut geimpft, rufen eine allgemeine, in verhältnismäßig kurzer Zeit zum Tode führende Tuberkulose hervor, die Bazillen des Typus humanus dagegen nicht.

2. Versuche am Rind.

Es muss wunder nehmen, dass bei den zahlreichen Impfversuchen, die im Laufe der letzten Jahre an Rindern mit Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft angestellt worden sind, so wenig übereinstimmende Resultate, insbesondere hinsichtlich der Frage nach der Uebertragbarkeit der Tuberkulose des Menschen auf das Rind erzielt worden sind.

Die Erklärung hierfür ist zu suchen in dem Mangel einer einheitlichen streng durchgeführten Versuchsanordnung in den meisten Versuchen, in den abweichenden Anschauungen darüber, was unter einem positiven Ausfall eines Uebertragungsversuches zu verstehen ist, und in zufälligen Fehlerquellen, denen man bei kaum einer anderen bakteriologischen Untersuchung in dem Maße ausgesetzt ist, wie bei Tuberkuloseimpfungen an Rindern.

Von anderer Seite ist der Versuch gemacht worden, die abweichenden Ergebnisse mit einer verschiedenen Empfänglichkeit der einzelnen Rinderrassen gegen die Tuberkuloseinfektion zu erklären (Hüppe[53]). Dieser Gesichtspunkt verdient ohne Zweifel Berücksichtigung, wie die Angaben von Prettner[95 u. 97] *) und Kitasato[65] zeigen, nach denen der

*) Die Versuche von Prettner besitzen wenig Beweiskraft. Es sei nur darauf hingewiesen, dass die von Prettner benutzte Perlsuchtbazillenkultur auch für seine für Perlsucht empfänglichen Kontrolltiere sehr wenig virulent war. So blieb ein 6 Wochen altes Kalb, dem am 3. November von einer eine dicke Flüssigkeit bildenden Aufschwemmung dieser Kultur 4 g intravenös und am 21. November dieselbe Menge intraperitoneal injiziert worden war, am Leben und zeigte, als es nach 46 Tagen getötet wurde, nur lokale Veränderungen in der Bauchhöhle. Ein zweites Kontrolltier (7 Wochen altes Kalb) erlag allerdings der gleichzeitigen intravenösen und intraperitonealen Impfung mit 5 bzw. 10 g Perlsuchtbazillenaufschwemmung nach 21 Tagen. Es ist aber auffallend, dass es in der Lunge trotz intravenöser Impfung keine Knötchen hatte. Dazu kommt, dass der dem letzteren Kontrollkalb entsprechende Büffel bedeutend älter war, nämlich 10 Monate alt. Das Alter des anderen Büffels ist nicht angegeben. In einem weiteren mit Aufschwemmung von perlsüchtigen Organen angestellten Versuche diente als Kontrolltier eine Ziege.

Die Versuche von Kitasato[65] sind nicht ausführlich mitgeteilt. Nach Kitasato sind die einheimischen japanischen Rinder unter natürlichen Verhältnissen für Perlsucht fast gar nicht empfänglich. Impft man aber große Dosen von Perlsuchtbazillen entweder intravenös oder intraperitoneal, so werden auch die einheimischen bis zu einem gewissen Grade tuberkulös, dagegen sind sie subkutaner Impfung gegenüber nicht empfänglich. Die importierten und Mischrassetiere sind dagegen sehr empfänglich für Perlsucht. Die menschliche Tuberkulose ist für die einheimischen Rinder und Mischrassen nicht infektiös.

Büffel bzw. das einheimische japanische Rind für Tuberkulose (Perlsucht) unempfänglich sein sollen, er kann aber nur für ganz besondere ausnahmsweise Verhältnisse in Betracht kommen.

Noch ein anderer Punkt verdient hier Erwähnung. Nach neueren Untersuchungen wissen wir, dass Rindern durch Vorbehandlung mit menschlichen Tuberkelbazillen ein gewisser Grad von Immunität*) gegen eine nachfolgende Einspritzung von virulenten Perlsuchtbazillen verliehen werden kann. Es ist anzunehmen, dass auch das Ueberstehen einer spontanen Infektion mit Perlsuchtbazillen, eine solche kann sicherlich auch bei Rindern zum Stillstand kommen, dieselbe Wirkung ausübt. Es wäre daher nicht zu verwundern, wenn ein derartiges Tier sich bei einer nachfolgenden Impfung anders verhielte als ein der Wirkung von Tuberkelbazillen bisher nicht ausgesetztes Rind. Dieser Gesichtspunkt muss ebenfalls berücksichtigt werden, die dadurch entstehende Fehlerquelle spielt jedoch eine sehr geringe Rolle; durch Auswahl junger Tiere und vorherige Tuberkulinprüfung wird man ihr meist entgehen. Bei den zahlreichen, sich auf etwa 150 Rinder erstreckenden Versuchen von Kossel, Weber & Heuss wurde sie nur einmal störend beobachtet.

Auf die Versuchsanordnung und die Frage, was unter einem positiven Ausfalle eines Uebertragungsversuches zu verstehen ist, wird im folgenden bei Beschreibung der einzelnen Versuche näher eingegangen werden.

Um die häufigste Fehlerquelle, die spontane Tuberkulose des Rindes auszuschalten, muss die Forderung aufgestellt werden, dass alle Versuchstiere mit Tuberkulin geprüft werden, ehe sie in Versuch genommen werden. Die Versicherung, dass die Tiere aus tuberkulosefreien Beständen stammen, genügt nicht. Es sei jedoch bemerkt, dass die Tuberkulinimpfung und das Ausschalten reagierender Tiere keine absolut sichere Gewähr dafür giebt, dass man bei dem einen oder anderen der Versuchstiere, wenn es nach einigen Monaten getötet wird, nicht doch eine spontane Tuberkulose findet. Nach Kossel, Weber & Heuss ist in dieser Richtung etwa mit 9 % Fehlresultaten zu rechnen.

Die von Prettner[96] u. a. geäußerte Ansicht, dass durch eine einmalige Einspritzung einer so geringen Menge von Tuberkulin, wie sie zu diagnostischen Zwecken üblich ist, das Verhalten der Rinder gegen eine nachfolgende Impfung mit Tuberkelbazillen beeinflusst werden könnte, ist unwahrscheinlich und findet auch in den bisherigen Versuchen keinerlei Stütze.

Die Infektionsversuche an Rindern mit Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft sind auf die verschiedenste Weise angestellt worden: durch Impfung unter die Haut, in die Muskulatur, in die Blutbahn, in die Bauchhöhle, in das Lungengewebe, in die Luftröhre, ins Auge, ins Euter, in die Hirnhäute, ferner durch Fütterung und durch Inhalation.

a) Impfung unter die Haut.

Die subkutane Impfung hat den großen Vorteil, dass sich bei ihr das Fortschreiten der Erkrankung von der Impfstelle aus schon zu Lebzeiten des Tieres verfolgen lässt, dass ferner bei der Obduktion leicht entschieden werden kann, ob eine Erkrankung innerer Organe

*) Auf die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose soll nicht näher eingegangen werden.

auch wirklich von der Impfstelle ausgegangen ist. Endlich kommt bei der subkutanen Impfung die Gift- und Fremdkörperwirkung der verimpften Bakterien am wenigsten zum Ausdruck.

a) Impfung mit Reinkulturen.

Koch & Schütz[73] impften drei Kälber unter die Haut am Halse mit 0,05 g Perlsuchtbazillenreinkultur; das eine starb nach 49 Tagen, das zweite nach 77 Tagen an Miliartuberkulose, das dritte wurde nach 100 Tagen getötet und zeigte ebenfalls allgemeine Tuberkulose.

Im Gegensatz dazu konnte bei drei Kälbern durch subkutane Impfung von 0,1 bzw. 0,05 g Reinkultur menschlicher Tuberkelbazillen und 10 ccm tuberkulösen Sputums keine Ausbreitung der Tuberkulose hervorgerufen werden, trotzdem die Tiere 7 bezw. 8 Monate lang beobachtet wurden, und die Bazillen, wie durch den Meerschweinchenversuch nachgewiesen wurde, sich an der Impfstelle lebend erhalten hatten.

Die umfassendsten Versuche sind von Kossel, Weber & Heuss im Auftrage des Reichsgesundheitsrats ausgeführt worden. Sie haben den Vorteil, dass sie in großem Maßstabe nach einem vorher festgesetzten einheitlichen Plane und mit chemisch genau abgewogenen Mengen von Tuberkelbazillenreinkultur angestellt sind. Zu den Versuchen wurden meist $1/2$—1jährige Rinder verwandt, die sämtlich vorher mit Tuberkulin geprüft waren. Die Versuche erstrecken sich auf 20 Kulturstämme tierischer Herkunft, davon 13 gezüchtet aus elf Rindern, sieben aus sieben Schweinen, und 45 Kulturstämme aus Fällen von Tuberkulose des Menschen. Kulturell und morphologisch zeigten die von Rindern und Schweinen stammenden Kulturen den Typus bovinus, von den Stämmen menschlicher Herkunft wiesen 38 den Typus humanus, sieben den Typus bovinus auf.

Die Impfung wurde in der Weise vorgenommen, dass den Tieren Tuberkelbazillen in einer Menge von 0,05 g in 5 ccm 0,8proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt unter die Haut am Halse eingespritzt wurden. Es bildete sich nach dieser Injektion in allen Fällen, sowohl bei Impfung mit Bazillen des Typus humanus als auch mit Bazillen des Typus bovinus eine entzündliche Geschwulst an der Impfstelle, die nach einiger Zeit häufig aufbrach und Eiter entleerte, ferner schwoll die der Impfstelle entsprechende Bugdrüse an und zwar bei Impfung mit Bazillen des Typus humanus nur in mäßigem Grade bis zu höchstens Gänseeigröße, bei Impfung mit Bazillen des Typus bovinus dagegen in viel stärkerem Maße, oft bis zu Mannskopfgröße. Während nun die Bazillen des Typus humanus in der Bugdrüse Halt machten, und die durch sie gesetzten Veränderungen mit der Zeit immer mehr und mehr zurückgingen, drangen die Bazillen des Typus bovinus unaufhaltsam vorwärts und führten zu einer fortschreitenden Tuberkulose. Von der Impfstelle bzw. der Bugdrüse aus erkrankten allmählich die Drüsen am Kopf und Halse, ferner die Mediastinal- und Bronchialdrüsen, die Lungen, Milz, Leber, Nieren und die entfernter gelegenen Körperdrüsen. Der Krankheitsverlauf war entweder ein stürmischer, in 8—10 Wochen unter hohem Fieber zum Tode führender, oder ein chronischer, sich über Monate hinziehender. Die mit Bazillen des Typus humanus geimpften Tiere zeigten in der Regel so gut wie keine Beeinflussung ihres Allgemeinbefindens. Sie wurden durchschnittlich nach 4 Monaten geschlachtet. Ein Teil der Tiere zeigte an der Impfstelle nur noch eine geringe bindegewebige Verdickung, in der Bugdrüse der Impfseite gar keine Veränderung

mehr, bei der Mehrzahl fand sich an der Impfstelle eine Geschwulst, in den meisten Fällen bestehend aus einem mit Eiter gefüllten Bindegewebssack, während die zugehörige Bugdrüse Herde von eitriger, käsiger oder kalkiger Beschaffenheit enthielt, deren Größe zwischen der einer Linse und einer Walnuss schwankte. Hervorgehoben sei, dass zwischen den vom Rinde und Schweine stammenden Bazillen des Typus bovinus und den aus tuberkulösen Veränderungen des Menschen gezüchteten Bazillen des Typus bovinus hinsichtlich ihrer Pathogenität für Rinder kein Unterschied bestand.

Von 24 mit 20 der aus Rindern und Schweinen gezüchteten Kulturen geimpften Rindern erkrankten 23 an disseminierter Tuberkulose, neun = 37,5 % verendeten oder mussten schwerkrank getötet werden. Wenn bei einem der Rinder die Verimpfung von Bazillen des Typus bovinus nur eine im wesentlichen auf die Impfstelle und die zugehörige Bugdrüse beschränkte Erkrankung hervorrief, so darf dies nicht dem Kulturstamme zugeschrieben werden, sondern ist wahrscheinlich auf eine besonders hohe Widerstandsfähigkeit des betreffenden Rindes gegen die Tuberkuloseinfektion zurückzuführen. Denn die Wiederholung des Impfversuches mit demselben Stamme ergab, dass auch er eine hohe Pathogenität für Rinder besaß. Dieses Beispiel lehrt, wie notwendig es ist, bei abweichenden Versuchsresultaten den Versuch erst zu wiederholen, ehe weitergehende Schlüsse gezogen werden.

Von neun Rindern, die mit sieben aus tuberkulösen Veränderungen beim Menschen gezüchteten Kulturstämmen des Typus bovinus geimpft waren, erkrankten neun an disseminierter Tuberkulose, eins davon verendete an Tuberkulose.

Von den 38 Stämmen des Typus humanus war kein einziger im stande disseminierte Tuberkulose beim Rinde hervorzurufen.

Es fragt sich nun, wie die nach subkutaner Impfung mit Bazillen des Typus humanus in der Bugdrüse von Rindern auftretenden Herde zu erklären sind. Es könnte und ist auch in der That schon die Behauptung aufgestellt worden (Westenhoeffer[141], Hamilton & Young[51]), diese Herde seien als tuberkulöse aufzufassen, und der ganze Unterschied zwischen den beiden Typen bestehe nur darin, dass die Bazillen des Typus humanus eine langsamer verlaufende Tuberkulose hervorrufen. Die Beobachtungszeit von 4 Monaten reiche nicht aus, um die volle pathogene Wirkung der Bazillen des Typus humanus auf das Rind kennen zu lernen. Dieser Einwand trifft jedoch nicht zu, denn je länger die Tiere am Leben bleiben, desto mehr bilden sich die Drüsenherde zurück. Die Tuberkelbazillen gehen im Rinderkörper nach einer gewissen Zeit, nach der Angabe Maffuccis[85], die mit Versuchsergebnissen von Kossel, Weber & Heuss übereinstimmt, etwa nach 8 Monaten zu Grunde. Vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus erklärt von Baumgarten*) die Drüsenherde nicht als echt tuberkulöser, sondern als rein entzündlicher Natur. Dass derartige Herde überhaupt auftreten, ist leicht erklärlich, wenn man bedenkt, dass 0,05 g Tuberkelbazillen immerhin eine ganz gehörige Menge ist.

Preisz[91] impfte fünf Kälber im Alter von 7—15 Monaten und eine 4 Jahre alte Kuh subkutan mit 2,5—10 ccm einer Aufschwemmung von zehn verschiedenen Stämmen menschlicher Tuberkulose. Bei der

*) v. Baumgarten, Ueber Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft Breslau, September 1904.

Schlachtung nach $4^1/_2$—7 Monaten zeigten sich bei allen Tieren nur lokale Veränderungen. Merkwürdigerweise hatte jedoch Preisz auch bei seinen Versuchen mit Perlsuchtbazillen negative Resultate.

Karlinski[62 u. 63] fand, dass die aus dem Rinderorganismus gezüchteten Tuberkelbazillen im allgemeinen einen höheren Grad von Virulenz dem Rinde gegenüber besitzen als die aus dem menschlichen Körper gezüchteten. Im übrigen sind die sämtlichen Versuche von Karlinski derart ungleichmäßig, dass nicht näher auf sie eingegangen werden soll.

Stuurmann[126] impfte ein 6 Wochen altes Kalb subkutan mit Tuberkelbazillen, die von de Jong aus Auswurf eines 27 jährigen Bauernmädchens gezüchtet worden waren. Das Kalb starb nach 56 Tagen und zeigte eine von der Impfstelle ausgehende allgemeine Tuberkulose.

Dammann[29] impfte ein 5—6 Monate altes Kalb subkutan mit 0,05 g Tuberkelbazillenreinkultur, gewonnen nach dreimaliger Meerschweinchenpassage aus Peritonealtuberkulose einer 25 jährigen Frau. Das Tier verendete nach $28^1/_2$ Tagen an einer generalisierten Tuberkulose.

De Schweinitz, Dorset & Schroeder[117] prüften sechs Kulturen menschlicher Herkunft durch subkutane Impfung am Rinde (5 ccm einer nicht näher bezeichneten Aufschwemmung). Eine dieser Kulturen machte überhaupt keine Veränderungen beim Rinde, zwei riefen lokale Abscesse an der Impfstelle hervor, bei einer vierten Kultur fanden sich auch in der der Impfstelle zunächst gelegenen Drüse Veränderungen. Die beiden übrigen Kulturen erzeugten eine generalisierte Tuberkulose. Es sind dies die beiden von Kindern stammenden Kulturen, die Dorset auf Grund ihrer kulturellen Eigenschaften und ihrer Virulenz für das Kaninchen mit den Rindertuberkelbazillen in eine Klasse einreihte (vgl. S. 110 u. 116).

β) Impfung mit Organen und Ausscheidungen tuberkulöser Menschen und Rinder.

Diese Versuchsanordnung hat gegenüber dem Arbeiten mit Reinkulturen den großen Nachteil, dass bei ihr jede Kontrolle über die Anzahl und Lebensfähigkeit der verimpften Tuberkelbazillen fehlt, und dass der Versuch unter Umständen durch die Wirkung der in solchem Impfmateriale häufig enthaltenen Begleitbakterien gestört wird. Eine Vergleichung und Verwertung der auf diese Weise gewonnenen Resultate ist daher nicht immer möglich. Dies zeigt am besten folgendes Beispiel. Ist eine auf Infektion mit Bazillen des Typus bovinus beruhende Tuberkulose des Menschen, z. B. Mesenterialdrüsentuberkulose, im Ausheilen begriffen, so kann die Zahl der in dem tuberkulösen Gewebe vorhandenen, noch lebenskräftigen Tuberkelbazillen eine so geringe sein, dass die Verimpfung der Drüse direkt auf das Rind zu einem vollständig negativen Resultate führt. Das tuberkulöse Material wird in diesem Falle als vollständig avirulent für das Rind bezeichnet. Dieselbe Drüse auf das Meerschweinchen verimpft, kann aber bei diesem viel empfänglicheren Versuchstier sehr wohl noch eine Tuberkulose hervorrufen. Die auf dem Umwege über das Meerschweinchen gewonnene Kultur erweist sich dann als virulent für das Rind. Es kann kein Zweifel bestehen, welches von diesen beiden sich scheinbar widersprechenden Versuchsergebnissen das richtige ist.

Wolff[145] impfte ein 5 Monate altes vorher mit Tuberkulin geprüftes Kalb subkutan mit tuberkulösen Organen eines Meerschweinchens, das mit Milz eines 63 jährigen an primärer Darmtuberkulose gestorbenen

Mannes infiziert war. Das Rind zeigte, 83 Tage nach der Impfung geschlachtet, generalisierte Tuberkulose. Die bei dem Kalb gefundenen tuberkulösen Veränderungen lassen jedoch nach Ansichts des Verfassers den Verdacht rege werden, dass es sich nicht um eine Impftuberkulose, sondern um eine spontane Perlsucht handelte.

Ein mit Sammelsputum von fünf Phthisikern geimpftes 5 Monate altes Kalb wies bei der nach 93 Tagen vorgenommenen Schlachtung keine Spur von Tuberkulose der inneren Organe auf.

Fibiger & Jensen[39–41] untersuchten zehn Fälle menschlicher Tuberkulose, bei denen zum Teil unzweifelhafte primäre Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose bestand, teils die Möglichkeit einer solchen vorlag. Zur Impfung am Rinde, die achtmal subkutan, zweimal intraperitoneal erfolgte, dienten in allen Fällen die Mesenterialdrüsen der betreffenden Leichen. Unter den zehn Fällen waren vier Erwachsene im Alter von 25—92 Jahren, bei diesen fanden sich in einem Falle sehr virulente (spontane Tuberkulose des Versuchstieres?), in drei Fällen avirulente bis schwach virulente Bazillen. Die übrigen sechs Fälle betrafen Kinder im Alter von 4 Monaten bis 12 Jahren. Die Bazillen zeigten in vier Fällen bedeutende, in zwei Fällen schwache Virulenz.

Moeller[86] stellte einen subkutanen Impfversuch bei einem 4 Monate alten Kalbe, das gleichzeitig zum Inhalationsversuch diente, mit bazillenreichem Sputum an. Bei der Tötung nach 125 Tagen wurde das Tier als gesund befunden.

Spronck und Hoefnagel[125] untersuchten einen Fall von Hauttuberkulose bei einem 63 Jahre alten Abdecker, der bei der Obduktion einer tuberkulösen Kuh am Finger verletzt worden war. Das tuberkulöse Hautstückchen wurde auf Meerschweinchen übertragen. Nach zweimaliger Meerschweinchenpassage wurde ein 13 Monate altes, mit Tuberkulin geprüftes Rind subkutan mit Aufschwemmung tuberkulöser Meerschweinchenmilz geimpft. Das Tier zeigte, nach 2 Monaten getötet, eine von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose der Lungen, Mediastinaldrüsen, Bronchialdrüsen, Leber, Milz und Nieren.

Westenhöffer[139–141] impfte ein 4 Wochen altes mit Tuberkulin geprüftes Kalb in eine Hauttasche neben der Lendenwirbelsäule mit je einem Stück einer verkästen und einer fibrös entarteten Mesenterialdrüse eines 4 Jahre alten Mädchens, bei dem höchstwahrscheinlich primäre Darmtuberkulose vorlag. Das Kalb wurde nach 223 Tagen geschlachtet. Es fand sich eine ausgebreitete Drüsentuberkulose, am stärksten waren die Leisten-, Kreuzbein- und Trachealdrüsen ergriffen, in geringerem Grade die Kehlgang-, Mesenterial-, Portal- und Nierendrüsen. Ferner bestand eine Tuberkulose der Milz, Leber und der rechten Niere. Lunge, Darm und linke Niere waren frei.

Maffucci[85] impfte fünf Kälber mit Produkten menschlicher Tuberkulose unter die Haut. Die dadurch hervorgerufenen Läsionen blieben stets rein lokal und kamen zur Heilung, während bei subkutaner Verimpfung von Perlsuchtmaterial eine allgemeine und progressive Tuberkulose entstand.

Hamilton und Young[51] erhielten bei subkutaner Verimpfung menschlichen tuberkulösen Materials (Halsdrüsen, Lunge, Urin, Sputum) am Oberschenkel von jungen Kälbern meist nur Veränderungen an der Impfstelle und den zunächst gelegenen Drüsen. Sie sehen diesen Befund, der bei der Schlachtung der Tiere 56—160 Tage nach der Impfung erhoben wurde, als positiv an. Nach ihrer Anschauung ist auch

ein solch lokaler Prozess als positiver Impferfolg anzusehen, wenn der Tuberkelbacillus im käsigen Abscess an der Impfstelle mikroskopisch nachgewiesen werden kann, wenn in der nächsten Drüse sich »charakteristische tuberkulöse Veränderungen« finden, und wenn es gelingt, durch Verimpfung auf Meerschweinchen Tuberkulose zu erzeugen. Dieser Anschauung kann Verfasser auf Grund des S. 122 Gesagten nicht beistimmen.

Gratia[46] impfte eine 4—5 Monate alte Ferse subkutan am Hals mit 5 ccm Aufschwemmung von der Milz eines an Perlsuchtinfektion eingegangenen Affen. Das Rind starb nach 75 Tagen an einer generalisierten Tuberkulose. In der gleichen Weise mit menschlichen Tuberkelbazillen angestellte Versuche waren zur Zeit der Veröffentlichung der Arbeit Gratias noch nicht abgeschlossen, doch lebten die Tiere noch 5 Monate nach der Impfung, waren vollständig gesund und reagierten nicht auf Tuberkulin.

Lignières[83] erhielt bei subkutaner Impfung von jungen Rindern mit Aufschwemmung von Perlsuchtorganen in drei Fällen generalisierte Tuberkulose. Bei etwa 20 Fällen von subkutaner Verimpfung von Sputum und Material aus menschlichen Lungen dagegen trat niemals allgemeine Tuberkulose ein. Lignières wählte bei dieser Versuchsreihe absichtlich aus der Lunge stammendes Material, um solche Fälle zu vermeiden, bei denen etwa die Möglichkeit einer Infektion bovinen Ursprunges vorliegen konnte. In einer zweiten Versuchsreihe untersuchte er dagegen Material von primärer Darmtuberkulose von Kindern, die mit Kuhmilch genährt worden waren. Unter sechs derartigen Fällen fand er einen, der Bazillen des Typus bovinus lieferte.

Eber[37 u. 38] untersuchte fünf Fälle von primärer Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis $5\frac{1}{2}$ Jahren. Das von diesen Kindern stammende tuberkulöse Material wurde meist zuerst auf Meerschweinchen übertragen; mit tuberkulösen Organen dieser Versuchstiere wurden dann Kälber teils subkutan, teils intraperitoneal geimpft. Das Infektionsmaterial erwies sich in einem Falle als stark virulent, in einem Falle an zwei Rindern geprüft, das eine Mal als stark, das andere Mal als mittelgradig virulent, in einem dritten Falle als mittelgradig, in zwei weiteren Fällen als geringgradig virulent.

b) Impfung in die Muskulatur.

Westenhöfer impfte ein Kalb intramuskulär in die Lendenmuskulatur der linken Seite mit Milzknoten des von ihm mit Mesenterialdrüse eines 4 Jahre alten Kindes infizierten Kalbes (vgl. S. 124). Nach 109 Tagen geschlachtet, zeigte das Tier ausgedehnte Lymphdrüsentuberkulose und beginnende Tuberkulose der Milz, Leber und Lungen.

c) Impfung in die Blutbahn.

Koch & Schütz impften drei Kälber intravenös mit 2 ccm einer Aufschwemmung von menschlichen Tuberkelbazillen in einer Verdünnung von 1 : 5000, 1 : 1000 und 1 : 500. Die Tiere erwiesen sich 242 Tage nach der Impfung getötet, als gesund, während von zwei mit 2 ccm einer Aufschwemmung von Perlsuchtbazillen (Verdünnung 1 : 500) geimpften Tieren das eine nach 26 Tagen an Miliartuberkulose zu Grunde ging, das zweite, nach 100 Tagen getötet, disseminierte Tuberkulose zeigte.

Auch nach den Erfahrungen des Verfassers kommt bei der intravenösen Impfung der Unterschied zwischen den Bazillen des Typus humanus und bovinus deutlich zum Ausdruck, vorausgesetzt, dass man sich, was die Menge der in Reinkultur eingespritzten Bazillen betrifft, unterhalb einer gewissen Grenze hält. So töten die Bazillen des Typus bovinus in einer Menge von 5 mg bis 1 cg, intravenös injiziert, junge Rinder innerhalb 3—4 Wochen an einer Miliartuberkulose, während die Bazillen des Typus humanus, in derselben Menge intravenös verimpft, von Rindern ohne Schaden vertragen werden. Geht man jedoch über diese Grenze, die bei ca. ½jährigen Rindern etwa 4 cg beträgt, hinaus, so können auch die Bazillen des Typus humanus, in die Blutbahn gebracht, eine schwere Erkrankung und zwar eine Pneumonie mit Knötchenbildung hervorrufen, die tödlich enden und eine gelungene Infektion vortäuschen kann. Dass es eine solche nicht ist, geht daraus hervor, dass es zu keiner deutlichen Vermehrung der in den Rinderkörper eingeführten Tuberkelbazillen kommt. Es handelt sich vielmehr um Fremdkörper- und Giftwirkung der eingespritzten Bakterien, wie eine solche allen der Tuberkelbazillengruppe zugehörigen Bakterien, auch den anerkanntermaßen saprophytischen säurefesten Stäbchen zukommt.

Auch Lignières[83] vertritt diesen Standpunkt. Er bezeichnet solche mit intravenöser Impfung großer Bazillenmengen vorgenommenen Versuche als ein gewaltsames Durchbrechen der natürlichen Widerstandskraft und meint, dass man auf Grund solcher Versuche eine ganze Menge von Bakterien miteinander identifizieren müsse, so z. B. den Milzbrandbacillus und den Bacillus subtilis, denn man könne auch durch intravenöse Impfung mit großen Mengen von Heubazillen ein Rind unter septikämischen, milzbrandähnlichen Erscheinungen töten.

Von anderer Seite jedoch wird diese Ansicht nicht geteilt. Arloing[3] z. B. und sein Schüler Pupier[98] vertreten die entgegengesetzte Ansicht, sie halten die bezeichnete Grenze nicht für die obere, sondern für die untere; erst von hier ab finden nach ihnen die menschlichen Tuberkelbazillen Bedingungen, unter denen sie im Rinderkörper Fuß fassen können. Arloing wählt daher bei Uebertragungsversuchen menschlicher Tuberkelbazillen auf das Rind als Versuchsanordnung die intravenöse Injektion großer Dosen (8 cg bis 1 dg) und kommt so zu der Ansicht von der Identität der Menschen- und der Rindertuberkulose. Auch de Jong[60] empfiehlt die intravenöse Impfung als die sicherste Methode, um die menschliche Tuberkulose auf das Rind zu übertragen.

Selbstverständlich ist auch die intravenöse Injektion großer Mengen von Organaufschwemmung oder gar Sputum nicht einwandsfrei, dasselbe gilt auch von gleichzeitig ausgeführten Impfungen in die Blutbahn und in die Bauchhöhle.

Aus dem Gesagten erklären sich leicht die abweichenden Resultate der einzelnen Experimentatoren.

Zwei von de Jong mit Perlsuchtbazillen intravenös geimpfte Rinder gingen innerhalb 20 Tagen an akuter Tuberkulose ein, sieben in derselben Weise mit menschlichen Tuberkelbazillen geimpfte Rinder blieben am Leben, zeigten aber, nach 50—154 Tagen geschlachtet, nach Auffassung von de Jong sämtlich tuberkulöse Veränderungen in den Lungen. In mehreren Fällen wurden auch Drüsen und Organe der Bauchhöhle erkrankt befunden. de Schweinitz, Dorset & Schröeer[117] impften acht Kälber intravenös mit acht verschiedenen, vom Menschen stammenden Tuberkelbazillenkulturen (5 ccm einer nicht näher bezeichneten Auf-

schwemmung). Zwei von diesen riefen, ebenso wie eine vom Rinde gewonnene Kultur, eine generalisierte Tuberkulose, der die Tiere nach 17 bzw. 20 Tagen erlagen, hervor (vgl. auch S. 110 und 116); die sechs übrigen waren dagegen nicht imstande, eine Tuberkulose zu erzeugen.

Außer den bereits genannten Autoren gelangten zu positiven Resultaten bei intravenöser Impfung von Rindern mit menschlichen Tuberkelbazillen Karlinski[62 u. 63] und Prettner[96], zu negativen Moeller[86] und Preisz[94].

d) Impfung in die Bauchhöhle.

Gegen diese Impfmethode sind dieselben Bedenken zu erheben wie gegen die intravenöse, auch bei ihr können lediglich durch Gift- und Fremdkörperwirkung bedingte Veränderungen zur Verwechselung mit echter Tuberkulose führen, namentlich wenn die Tiere zu früh geschlachtet werden. So fand Dinwiddie[34], dass es bei Impfung von Kälbern mit größeren Mengen Reinkultur menschlicher Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle zu einer lokalen Eruption von Tuberkeln auf der Serosa kommt. Die Tuberkulinreaktion kann dabei nach etwa 2 Wochen positiv sein, 4—5 Monate nach der Impfung war sie jedoch stets negativ. Wurden die Tiere früh geschlachtet, so waren die Veränderungen ähnlich wie nach Impfung mit Perlsuchtbazillen. Erst später zeigte sich der deutliche Unterschied: die durch menschliche Tuberkelbazillen hervorgerufenen Veränderungen gingen zurück, die durch Perlsuchtbazillen bedingten hatten dagegen progressiven Charakter. Werden die Tiere nach wenigen Monaten getötet, so können sich nach Dinwiddie auch gestielte fibröse Knoten und Gewächse finden. Nach 1 Jahr oder mehr sind gewöhnlich alle früheren Veränderungen verschwunden. Einen dauernden Nachteil für die Gesundheit des Tieres brachte eine solche intraperitoneale Impfung mit menschlichen Tuberkelbazillen nicht.

Auch Smith[120] hält Auflagerungen und gestielte Geschwülste, wie sie nach Injektion von tuberkulösem Sputum in die Bauchhöhle von Rindern auftreten, nicht für spezifisch, er hat solche Auflagerungen und Fransen auch nach einfachen Entzündungsprozessen gesehen.

Von vier Kälbern im Alter von 4—5 Wochen, die Ravenel[101] mit 10 ccm Sputum intraperitoneal impfte, erwiesen sich bei der Schlachtung nach 2½ Monaten seiner Ansicht nach drei als tuberkulös, obwohl die Weiterimpfung auf das Rind, und zwar sogar die intraperitoneale Impfung von 20 ccm einer aus den angeblichen Peritonealtuberkeln hergestellten Aufschwemmung ein vollkommen negatives Resultat gab. Das Mißlingen der Weiterimpfung ist nach Ansicht des Verfassers ein Beweis dafür, dass es sich nicht um einen positiven Uebertragungsversuch handelte; denn hätten die menschlichen Tuberkelbazillen im Rinderkörper wirklich Fuß gefasst, dann hätten sie auch bei einer weiteren Uebertragung zu einer Tuberkulose führen müssen. Das Gleiche gilt auch von dem angeblich positiven Versuche, den de Schweinitz, Dorset & Schroeder[117] ebenfalls mit tuberkulösem Sputum erzielt haben.

Das Gelingen der weiteren und zwar subkutanen Uebertragung muss zum Beweise dafür, dass solche nach intraperitonealer und intravenöser Impfung mit großen Mengen Impfmaterial erzeugten Veränderungen wirklich tuberkulöser Natur sind, verlangt werden. Die Forderung der subkutanen Weiterimpfung ist bereits von Villemin aufgestellt worden, als ihm bei seinen ersten Uebertragungsversuchen entgegengehalten wurde,

man könne ja mit allem möglichen nicht tuberkulösen Materiale Tuberkulose erzeugen. Zum zweiten Male ist sie verlangt worden, als von verschiedenen Seiten die Behauptung aufgestellt wurde, dass auch die saprophytischen säurefesten Stäbchen tuberkulöse Veränderungen bei Versuchstieren hervorrufen können.

Beim Arbeiten mit Reinkultur und richtiger Dosierung kommt auch bei der intraperitonealen Impfung der Unterschied zwischen den Bazillen des Typus humanus und den Bazillen des Typus bovinus deutlich zum Ausdruck. So erwiesen sich bei den Versuchen von Koch & Schütz zwei Kälber, die mit 5 cg menschlicher Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle geimpft waren, nach 208 bzw. 243 Tagen getötet, als gesund, während ein mit der gleichen Menge Perlsuchtbazillen intraperitoneal geimpftes Kalb, nach 100 Tagen getötet, eine Serosentuberkulose der Bauch- und Brusthöhle, eine Tuberkulose der Drüsen der Bauch- und Brusthöhle, sowie eine Miliartuberkulose der Leber zeigte.

Weitere Versuche intraperitonealer Impfung sind von Thomassen, Karlinski, Orth, Delépine, Prettner, Cipollina u. a. angestellt worden.

e) Impfung in die Trachea.

Thomassen[129] injizierte am 1. Dezember 1899 einem 2 Jahre alten Rinde eine üppig gewachsene Glycerinbouillonkultur, gezüchtet aus tuberkulöser Niere des Menschen, in die Trachea. Am 1. Februar 1900 erhielt das Tier eine Kultur in den Thorax und gleichzeitig eine Kultur in die Bauchhöhle eingespritzt. April 1901 geschlachtet, erwies sich das Tier als vollkommen gesund.

Orth[91] spritzte einem Kalb eine Bouillonkultur menschlicher, aus einem Fall von Lungenphthise gezüchteter Tuberkelbazillen durch die Trachea in die Lungen. Als das Rind nach $5^1/_2$ Monaten getötet wurde, erwies es sich als gesund.

f) Impfung in das Lungengewebe.

Diese Impfmethode wurde von Smith[120] angewandt. Er impfte fünf Rinder mit Reinkulturen von Tuberkelbazillen, die aus menschlichem Sputum gezüchtet waren, und zwar erhielten die Tiere 2 ccm einer Aufschwemmung, die die Trübung und Dichtigkeit einer 24stündigen Typhusbouillonkultur zeigte. Bei der nach 2 Monaten vorgenommenen Schlachtung war ein Tier vollkommen gesund, zwei wiesen sehr geringe, drei nur lokale Veränderungen ohne Dissemination auf. Von fünf auf dieselbe Weise mit Perlsuchtbazillen geimpften Rindern starben zwei an generalisierter Tuberkulose nach 17 bzw. 35 Tagen, zwei zeigten bei der Schlachtung nach 2 Monaten ausgebreitete, eins geringfügige Veränderungen. Die Versuchstiere hatten ein Alter von 1—12 Jahren. Smith schließt aus diesem Versuche, dass aus menschlichem Sputum gezüchtete Tuberkelbazillen im Rinderkörper nicht haften.

Stuurmann[126] impfte aus Auswurf eines 27jährigen Mädchens stammende Tuberkelbazillen mit positivem Erfolg in das Lungengewebe eines jungen Kalbes (vgl. S. 123).

g) Impfung in die vordere Augenkammer.

Gaiser[42] impfte ein 4 Wochen altes Kalb gleichzeitig intraokulär und subkutan mit menschlichen Tuberkelbazillen. Es entstand nur eine lokale Erkrankung des Auges, im übrigen erwies sich das Tier, nach

3 Monaten geschlachtet, als gesund, während ein Kalb, das auf dieselbe Weise mit Perlsuchtbazillen geimpft war, nach 36 Tagen einer generalisierten Tuberkulose erlag.

THOMASSEN[129] impfte ein 4 Wochen altes, mit Tuberkulin geprüftes Kalb in die vordere Augenkammer mit einer Glycerinkartoffelkultur menschlicher Tuberkelbazillen, gezüchtet aus einem Falle tuberkulöser Gelenkentzündung. Nach 6 Wochen fand sich bei der Schlachtung eine ziemlich ausgebreitete Tuberkulose des Auges, der Subparotideal-, Cervical-, Mediastinal-, Bronchialdrüsen und der Lungen. Bei Impfung mit einer anderen, aus tuberkulöser menschlicher Niere stammenden Kultur erhielt THOMASSEN nur lokale Veränderungen am Auge und einen einzigen Tuberkel in einer Bronchialdrüse.

BANG*) verimpfte in drei Fällen intraokulär angeblich mit positivem Erfolge menschliche Tuberkulose auf Kälber. Die Tiere zeigten jedoch nur lokale Veränderungen, keine allgemeine Tuberkulose. Dass die Verimpfung einer Subparotidealdrüse eines dieser Kälber auf das Meerschweinchen Tuberkulose hervorrief, muss jedenfalls nicht notwendig in positivem Sinne gedeutet werden.

h) Impfung ins Euter.

GRATIA[46] impfte eine Kuh in das linke vordere Euterviertel mit 2 ccm einer Aufschwemmung bereitet aus einer Drüse eines mit menschlichen Tuberkelbazillen geimpften Meerschweinchens und gleichzeitig mit derselben Menge in die Lunge. Nach 110 Tagen geschlachtet, zeigte das Tier keine tuberkulösen Veränderungen.

i) Impfung in die weichen Hirnhäute.

Nach NOCARD[90] genügt es, in den Arachnoidealraum von Rindern einige Tropfen einer schwachen Verdünnung einer Aufschwemmung von menschlichen Tuberkelbazillen zu injizieren, um eine tuberkulöse Meningitis hervorzurufen, die in weniger als 1 Monate zum Tode führt.

k) Fütterung.

Dass die Perlsucht des Rindes durch Fütterung auf Kälber übertragen werden kann, ist durch zahlreiche Versuche erwiesen. Die mit menschlicher Tuberkulose angestellten Fütterungsversuche haben dagegen auch in neuerer Zeit noch nicht zu einem ganz übereinstimmenden Ergebnisse geführt.

Mit negativem Resultate wurden Fütterungsversuche mit menschlichen Tuberkelbazillen vorgenommen von DINWIDDIE (Sputum und Reinkulturen), KOCH & SCHÜTZ (Sputum und Reinkulturen), MOELLER (Sputum), RAVENEL (Sputum), KARLINSKI (Reinkulturen), KOSSEL, WEBER & HEUSS (Sputum und Reinkulturen), DE SCHWEINITZ, DORSET und SCHROEDER (tuberkulöse Organe und Sputum).

Zu positiven Resultaten bei Verfütterung von Sputum gelangten SYDNEY MARTIN, DELÉPINE, HAMILTON & YOUNG, sowie SCHOTTELIUS. Diese Versuche sind jedoch nach KOSSEL, WEBER & HEUSS nicht beweisend.

Der Unterschied zwischen Bazillen des Typus humanus und Bazillen

---

*) BANG, Verhandlungen der 1. internationalen Tuberkulosekonferenz zu Berlin 1902.

des Typus bovinus im Fütterungsversuche tritt in den Versuchen von KOSSEL, WEBER & HEUSS deutlich hervor.

Drei Kälber im Alter von 4—8 Wochen erhielten 82 Tage lang täglich in abgekochter Milch je eine Glyzerinbouillonkultur von Bazillen des Typus humanus (im ganzen zwölf verschiedene Kulturstämme). Als die Tiere, deren Körpertemperatur während des Versuches unbeeinflusst geblieben war, und die an Gewicht zugenommen hatten, 147, 274 und 323 Tage nach Beginn der Fütterung getötet wurden, erwiesen sie sich frei von Tuberkulose. Aber die in enormen Mengen in den Darm eingeführten Tuberkelbazillen waren zum Teil in den Mesenterialdrüsen abgelagert worden und hatten hier zur Bildung von kleinen gelben, verkalkten Herden Veranlassung gegeben, die reaktionslos im sonst unveränderten Drüsengewebe lagen; sie zeigten keinen progressiven, sondern regressiven Charakter. Am zahlreichsten fanden sie sich bei dem Tiere, das am frühesten (nach 147 Tagen) geschlachtet worden war; bei den anderen beiden Tieren, besonders bei dem erst nach 323 Tagen getöteten Rinde, waren sie nur vereinzelt nachzuweisen. Die Bazillen hatten, wie die Untersuchung von Kulturen ergab, die aus den Mesenterialdrüsen herausgezüchtet waren, hinsichtlich ihrer morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften den Typus humanus vollständig bewahrt. Bei Kälbern, die nur einmal oder einige Male eine Glycerinbouillonkultur von Bazillen des Typus bovinus erhalten hatten, fanden sich die Herde in den Mesenterialdrüsen nicht.

Dass nach Verfütterung enormer Mengen von Tuberkelbazillen des Typus humanus solche Veränderungen in den Mesenterialdrüsen entstehen, hat nichts Auffallendes. Dieselben Herde treten, wie KOSSEL, WEBER & HEUSS durch einen Versuch gezeigt haben, nach Verfütterung von Hühnertuberkulosebazillen bei Kälbern auf, und zwar nicht nur in den Mesenterial-, sondern auch in den Retropharyngealdrüsen. Ferner sei hier darauf hingewiesen, dass WEBER & BOFINGER[138] durch Verfütterung von Hühnertuberkulosebazillen an Meerschweinchen in den PEYERschen Haufen, den Mesenterial- und Submaxillardrüsen Eiterherde hervorrufen konnten, die wieder ausheilten; aber niemals kam es selbst bei diesem so empfänglichen Versuchstiere zu einer fortschreitenden Tuberkulose. In Uebereinstimmung mit den neuesten Veröffentlichungen von FICKER*) konnten endlich WEBER & BOFINGER nachweisen, dass auch saprophytische säurefeste Stäbchen (Timotheebazillen) bei Verfütterung in die Mesenterial- und Submaxillardrüsen von Versuchstieren (Meerschweinchen und Mäusen) aufgenommen werden.

Eine zweite, in der Anordnung der ersten gleiche Versuchsreihe von KOSSEL, WEBER & HEUSS ist insofern nicht einwandsfrei, als unter den verfütterten Kulturen sich einige von den aus tuberkulösen Veränderungen des Menschen gezüchteten Kulturen des Typus bovinus befanden. Die bei den Tieren dieser Versuchsreihe durch die Fütterung hervorgerufenen Veränderungen waren jedoch sehr geringgradig.

In einer dritten Versuchsreihe wurden drei junge Rinder 84 Tage lang täglich mit 100—200 ccm tuberkulösen Sputums, von 34 verschiedenen Patienten stammend, gefüttert. Keines der Tiere zeigte bei der Schlachtung, 136, 221 und 225 Tage nach Beginn des Versuches, Fütterungstuberkulose.

---

*) FICKER, Ueber die Keimdichte der normalen Schleimhaut des Intestinaltractus. Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 52.

Ganz anders verlief die Fütterung mit Bazillen des Typus bovinus, gleichgültig ob sie vom Rind, Schwein oder Menschen stammten. Hier wurde der ebenfalls auf die Dauer von 3 Monaten vorgesehene Fütterungsversuch wiederholt durch den Tod des Tieres abgebrochen, oder die Fütterung wurde wegen schwerer Erkrankung der Tiere eingestellt. Es zeigte sich bei den Versuchen, dass eine einmalige Verfütterung einer Glycerinbouillonkultur von Bazillen des Typus bovinus genügte, um junge Kälber vom Verdauungskanale aus mit Sicherheit zu infizieren, in einigen Fällen sogar in kurzer Zeit zu töten.

Von acht Tieren, die teils einmal, teils wiederholt mit Bazillen des Typus bovinus gefüttert worden waren, erkrankten alle an einer fortschreitenden Tuberkulose, vier davon, also die Hälfte, verendeten nach 79, 86, 92 und 115 Tagen. Unter diesen vier befinden sich zwei Tiere, die nur einmal gefüttert worden waren. Die übrigen vier wurden 136, 192, 213 und 223 Tage nach Beginn des Versuches getötet.

Besondere Erwähnung verdient, dass bei den Fütterungsversuchen die Tuberkelbazillen sowohl von den oberen Teilen des Verdauungskanales, als auch vom Darme aus in den Körper eindrangen. Die Retropharyngeal- und Mesenterialdrüsen sind beim Rinde diejenigen Drüsen, die bei Fütterungstuberkulose zuerst befallen werden. Ferner hat sich gezeigt, dass die Fütterungstuberkulose bei jungen, 4—8 Wochen alten Kälbern viel rascher verläuft, als bei älteren (4—8 Monate alten) Tieren.

1) Inhalation.

Bei der Inhalation liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei der intravenösen Impfung. Auch bei der Inhalation wird bei Einführung großer Mengen von Infektionsmaterial die Fremdkörper- und Giftwirkung in Erscheinung treten, und infolgedessen ein Krankheitsbild entstehen können, das unter Umständen eine gelungene Infektion vortäuscht. Gilt dies schon für Versuche mit Reinkulturen, so wird bei Inhalation von tuberkulösem Sputum (Hamilton & Young) erst recht Vorsicht geboten sein. Will man diesem Irrtum entgehen, so muss man mit Reinkulturen arbeiten und sich auch dabei hinsichtlich der Zahl der zu inhalierenden Bazillen unterhalb einer gewissen Grenze halten. Diese lag bei den Versuchen von Kossel, Weber & Heuss, die mit einem besonders konstruierten Inhalationsapparate arbeiteten, etwa bei 0,5 g Tuberkelbazillen. Die Grenze wird jedoch, vom Alter der Versuchstiere abgesehen, bei den einzelnen Versuchsanordnungen eine ganz verschiedene sein, je nachdem die Tiere mehr oder weniger von den verstäubten Tuberkelbazillen in ihre Atmungsorgane aufnehmen.

So ließen Koch & Schütz zwei Kälber einmal 1 g, zwei weitere Kälber bei dreimaliger Inhalation im ganzen 4 g menschliche Tuberkelbazillen inhalieren. Nach 179 Tagen getötet, erwiesen sich drei als vollkommen gesund, bei einem fanden sich einige abgekapselte, zusammenliegende, erbsengroße tuberkulöse Herde in der Lunge.

Bei den Versuchen von Kossel, Weber & Heuss erwiesen sich die Bazillen des Typus bovinus auch bei Inhalation als äußerst virulent für Rinder. Von acht Kälbern im Alter von 2—6 Monaten, die 1 mg bis 5 dg Tuberkelbazillen des Typus bovinus inhaliert hatten, erkrankten alle an Inhalationstuberkulose. Der Krankheitsverlauf war ein ganz charakteristischer. Nach einem Inkubationsstadium von 12—14 Tagen erkrankten die Tiere mit hohem Fieber und mit Atembeschwerden.

Vier der Tiere erlagen der Erkrankung, die sich bei der Obduktion als käsige Pneumonie erwies, nach 26 (5 cg), 37 (5 mg), 48 (1 mg) und 62 (5 mg) Tagen. Die vier anderen überstanden das akute Stadium und wurden nach 112, 132, 171 und 174 Tagen getötet, sie zeigten alle eine Inhalationstuberkulose.

Im Gegensatze dazu blieben drei Kälber, die 5 mg, 5 cg, eines sogar 8 dg Bazillen des Typus humanus inhaliert hatten, dauernd gesund und erwiesen sich bei der Schlachtung nach 121, 130 und 181 Tagen als frei von Tuberkulose. Ein schon vorher sehr schwächliches Kalb, das 0,6 g Bazillen des Typus humanus inhaliert hatte, wurde nach 40 Tagen im Verenden getötet und zeigte ziemlich reichlich Knötchenbildung in den Lungen.

Auch Moeller[56] stellte mit Reinkultur menschlicher Tuberkelbazillen einen Inhalationsversuch mit negativem Resultat an.

Hamilton & Young[51] ließen Kälber wiederholt große Mengen tuberkelbazillenhaltigen Auswurfes inhalieren. Die angewandte Flüssigkeitsmenge war sehr groß, es wurden 50 ccm Sputum mit 450 ccm Wasser gemischt und davon jedesmal die Hälfte einem Kalbe durch einen Spray in die Nasenhöhle eingeblasen. Die Einatmung wurde im ganzen viermal bei ein und demselben Tiere im Verlaufe von 73 Tagen vorgenommen. Es kann nicht wunder nehmen, dass bei dieser Versuchsanordnung bei der nach 145 Tagen vorgenommenen Schlachtung Veränderungen in den Lungen, auf den Pleuren und in den Drüsen gefunden wurden; nach Hamilton & Young sollen sie tuberkulöser Art gewesen sein.

Wir sehen, die Versuche am Rinde sind zahlreich und mannigfaltig, leider ist die Versuchsanordnung bei einem großen Teile der Versuche so ungleichmäßig und zum Teil unzweckmäßig, dass die Ergebnisse sich nicht miteinander vergleichen und für bestimmte Schlussfolgerungen verwerten lassen. Immerhin geht aus den Versuchen im großen und ganzen hervor, dass die Rindertuberkulose sich so gut wie ausnahmslos, die menschliche Tuberkulose dagegen nur selten auf das Rind übertragen lässt. Den Schlüssel zum Verständnis dafür, warum es in den meisten Fällen nicht, in einigen Fällen jedoch sicher gelungen ist, menschliche Tuberkulose auf das Rind zu übertragen, geben uns die Untersuchungen von Kossel, Weber & Heuss, die zu dem Ergebnis geführt haben, dass die meisten Fälle menschlicher Tuberkulose auf Infektion mit Bazillen des Typus humanus beruhen, ein verhältnismäßig kleiner Teil jedoch auf Infektion mit Bazillen des Typus bovinus zurückgeführt werden muss. Die auf Bazillen des Typus bovinus beruhende Tuberkulose des Menschen ist auf das Rind übertragbar, die auf Bazillen des Typus humanus beruhende nicht. Denn während die Bazillen des Typus bovinus Tuberkulose beim Rinde erzeugen, sind die Bazillen des Typus humanus weder bei Impfung, noch Fütterung, noch Inhalation im stande, eine fortschreitende Tuberkulose beim Rinde hervorzurufen.*)

*) Während der Drucklegung erschien die ausführliche Arbeit von Jatta & Cosco: Ricerche sperimentali sulla Tubercolosi dell' uomo e dei bovini. Roma 1905. Die Verfasser kommen so ziemlich zu denselben Resultaten wie Kossel, Weber & Heuss.

III. Differentialdiagnose zwischen den Bazillen des Typus humanus und den Bazillen des Typus bovinus.

In Zukunft muss von jeder genauen bakteriologischen Untersuchung auf Tuberkulose verlangt werden, daß sie Aufschluss darüber giebt, auf welchem Typus von Tuberkelbazillen in jedem einzelnen Falle die Infektion beruht, und zwar sind zu berücksichtigen der Typus humanus, bovinus und gallinaceus. Auf letzteren, der auf Grund des Impfversuches am Meerschweinchen und am Huhne von den beiden anderen leicht abgetrennt werden kann, soll in Abschnitt B näher eingegangen werden.

Was den Typus humanus und bovinus betrifft, so sind in den vorhergehenden Abschnitten eine Reihe von Unterschieden aufgeführt, die so deutlich und konstant sind, daß ihnen differentialdiagnostische Bedeutung zukommt. Es sind dies:

1. Morphologische Unterschiede.
2. Kulturelle Unterschiede.
3. Unterschiede in der chemischen Veränderung des Nährbodens (Säurekurve von Smith).
4. Unterschiede in den pathogenen Eigenschaften
   a) gegenüber dem Kaninchen,
   b) gegenüber dem Rinde.

In den vorhergehenden Abschnitten ist ferner darauf hingewiesen, dass diese Unterschiede nur bei gleichmäßiger Versuchsanordnung deutlich hervortreten, und dass auch dann noch bei jedem einzelnen der aufgeführten Unterscheidungsmerkmale Irrtümer möglich sind. Es ist daher im allgemeinen, namentlich bei nicht genügender Erfahrung auf diesem Gebiete, nicht angängig, schon auf Grund eines einzelnen der genannten Unterscheidungsmerkmale die endgültige Diagnose zu stellen, es ist vielmehr das Hauptgewicht darauf zu legen, dass die Untersuchung nach den genannten vier Gesichtspunkten übereinstimmende Resultate liefert.

Der Versuch am Rinde ist selbstverständlich nur in den wenigsten Fällen durchführbar, er ist aber auch zur Stellung der Diagnose nicht notwendig. Ebenso ist die Feststellung der Reaktionskurve nach Smith für die praktischen Verhältnisse zu umständlich und zeitraubend, sie kann ebenfalls für gewöhnlich entbehrt werden. Nur für den Fall, dass die übrigen Untersuchungsmethoden keine deutliche Entscheidung bringen, kann sie ebenso wie der Rinderversuch notwendig werden.

Für die gewöhnlichen praktischen Verhältnisse eignet sich nach der Erfahrung des Verfassers am besten folgendes Verfahren:

1. **Züchtung der Tuberkelbazillen auf frisch erstarrtem Rinderblutserum ohne Glycerinzusatz entweder direkt aus dem Ausgangsmaterial oder auf dem Umwege über den Meerschweinchenkörper.**

2. **Uebertragung auf 2proz. Glycerinbouillon von amphoterer bis schwach saurer Reaktion.**

3. **Anfertigung eines Ausstrichpräparates von der Glycerinbouillonkultur.**

4. **Impfung von Kaninchen. Am besten wird gleichzeitig ein Kaninchen subkutan mit 1 cg, ein zweites intravenös mit 1 mg geimpft.**

Die Züchtung wird am besten folgendermaßen vorgenommen: Die tuberkulös veränderten Organstückchen werden zwischen den Branchen einer breiten und starken, vorher ausgekochten oder ausgeglühten anatomischen Pincette zerquetscht, auf frisch erstarrtes Serum gebracht und auf diesem zunächst mit der Branche der Pincette, dann mit der Platinöse gleichmäßig verteilt. Die Röhrchen werden mit Paraffin verschlossen; dieser Verschluss giebt nach der Erfahrung des Verfassers bessere Resultate als der Verschluss mit Gummikappen. Die Ansicht, dass die Tuberkelbazillen zum Wachstum möglichst reichlich Sauerstoff brauchen, ist eine irrige. Selbst in Röhrchen, die sofort nach Anlegung der Kultur über der Flamme zugeschmolzen werden, erfolgt Wachstum. Die Kulturen werden bei 37°C in den Brutschrank gestellt. Nach etwa 10—20 Tagen erscheinen die ersten Kolonien in Gestalt kleiner durchsichtiger Pünktchen. Diese erste Generation wird auf ein neues Serumröhrchen übertragen. Etwa zwei bis drei Oesen Kultur werden möglichst gleichmäßig auf der Serumoberfläche verrieben. Man erhält auf diese Weise einen trockenen, die ganze Oberfläche gleichmäßig überziehenden und sich als dünnes Häutchen auf das Kondenswasser fortsetzenden Belag. Dieser kann leicht mit dem Platinspatel abgehoben und auf Glycerinbouillon zum Schwimmen gebracht werden. Man ist so nicht nur auf das Kondenswasserhäutchen angewiesen, sondern kann den ganzen Kulturbelag verwenden, so dass mit einem einzigen Serumröhrchen bis zu 14 Bouillonkölbchen beimpft werden können.

Nach genügendem Wachstum auf Glycerinbouillon wird der Kulturbelag mit dem Platinspatel abgehoben und auf vorher sterilisiertes Fließpapier gebracht. Ist die der Kulturmasse anhaftende Feuchtigkeit aufgesaugt, so wird die Kulturmasse auf einem vorher tarierten Uhrschälchen abgewogen, in einem sterilisierten Achat- oder Porzellanmörser zerrieben und im Verhältnis 1:100 bzw. 1:1000 mit 0,85 proz. Kochsalzlösung verdünnt. Diese Aufschwemmung dient als Impfmaterial, nachdem vorher ein mikroskopisches Präparat zum Studium der morphologischen Eigenschaften angefertigt worden ist.

IV. Die Konstanz der verschiedenen Typen von Tuberkelbazillen.

Selbstverständlich kommen wie bei allen pathogenen Bakterien auch bei den Tuberkelbazillen Virulenzunterschiede innerhalb der einzelnen Typen vor. So erwiesen sich bei den Versuchen von Kossel, Weber und Heuss bei wiederholter Prüfung an Rindern die einen Perlsuchtstämme stets hochvirulent, andere dagegen nur geringgradig virulent. Diese Virulenzunterschiede vermögen jedoch nicht die einzelnen Typen zu verwischen, es ist nicht etwa so, dass die virulentesten Kulturen des Typus humanus sich mit den am wenigsten virulenten Kulturen des Typus bovinus berührten, und dass so ein Uebergang von einem Typus zum anderen stattfände. Es bleibt vielmehr stets eine Scheidewand zwischen beiden bestehen.

Kossel, Weber und Heuss konnten bei 84 von ihnen aus Menschen, Rindern und Schweinen gezüchteten Kulturstämmen mit einer Ausnahme in jedem einzelnen Falle entscheiden, dieser Kulturstamm gehört dem Typus humanus, dieser dem Typus bovinus an. Besonders bemerkenswert ist, dass gerade die aus tuberkulösen Veränderungen des Menschen gezüchteten Kulturstämme des Typus bovinus diesen Typus in sehr ausgesprochenem Grade, deutlicher als manche vom Rinde stammenden Kulturen trugen. Die eine Ausnahme betrifft die bereits S. 117 Anm. erwähnte Mischkultur aus Bazillen beider Typen, sie bestätigt die Regel,

denn dass es gelungen ist, aus einer Kultur die beiden Typen zu isolieren, ist der beste Beweis für die Berechtigung der Typentrennung.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Typen können demnach nicht als einfache Virulenzunterschiede aufgefasst werden, sie können auch nicht auf einer vorübergehenden Anpassung an einen bestimmten Organismus beruhen. Sind sie, was ja viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, ursprünglich aus einer einheitlichen Urform durch Anpassung hervorgegangen, so haben sie sich jedenfalls zu konstant bleibenden selbständigen Typen entwickelt, die nicht ohne weiteres wieder ineinander übergeführt werden können. Ob vielleicht, wie SMITH[122] meint, bei der einen oder anderen Tierspecies Tuberkelbazillen vorkommen können, die zwischen den bis jetzt bekannten Typen stehen, muss die weitere Forschung zeigen.

Von anderer Seite wird die Ansicht von der Konstanz der Typen allerdings nicht geteilt. Es wird zugegeben, dass Unterschiede zwischen den einzelnen Typen bestehen, aber es wird eingewendet, diese Unterschiede seien kein bleibendes, kein konstantes Merkmal, es kämen Uebergänge zwischen den einzelnen Typen vor, und es könne auch noch heute eine Umwandlung des einen Typus in den anderen stattfinden. Es wird mit anderen Worten dem Tuberkelbacillus die größte Variabilität zugeschrieben.

Zur Stütze dieser Anschauung werden angeblich positiv ausgefallene Umwandlungs- oder Anpassungsversuche angeführt. Wie vorsichtig man bei derartigen Versuchen sein muss, zeigen die Untersuchungen von WEBER und TAUTE*) über die sogenannten Kaltblütertuberkelbazillen, die angeblich durch Umwandlung der Säugetiertuberkelbazillen im Kaltblüterorganismus entstanden sein sollten, weiter aber nichts sind, als säurefeste Stäbchen, die sich häufig in den inneren Organen gesunder Frösche finden und auch außerhalb des Froschkörpers, z. B. im Schlamme nachgewiesen werden können. Nach WEBER und BOFINGER[138] können auch die namentlich von französischen Forschern angestellten und angeblich positiv ausgefallenen Versuche, die Hühnertuberkulosebazillen in Säugetiertuberkelbazillen oder umgekehrt zu verwandeln, nicht als einwandsfrei angesehen werden.

Eine Virulenzsteigerung innerhalb des einzelnen Typus durch Tierpassage soll nicht als unmöglich bezeichnet werden. Was jedoch nach Ansicht des Verfassers noch nicht bewiesen ist, das ist die Umwandlung des einen Typus in den anderen. Um eine solche handelt es sich sowohl in dem Ziegenpassageversuch v. BEHRINGS[14] als auch DE JONGS[61], in dem es gelungen sein soll, menschliche für das Rind ursprünglich nicht pathogene Tuberkelbazillen in ihrer Virulenz so zu steigern, dass sie nunmehr für das Rind hochpathogen waren.

SMITH[122] warnt mit Rücksicht auf die nie mit Sicherheit auszuschließenden Fehlerquellen ganz mit Recht davor, auf Grund vereinzelter positiv ausgefallener Versuche Schlüsse zu ziehen. Seiner Ansicht nach ist dies erst berechtigt, wenn eine größere Versuchsreihe gleichmäßige Resultate ergeben hat. Dies ist aber bei den VON BEHRINGschen Passageversuchen nicht der Fall. Nach den Mitteilungen RÖMERS[106] trat nur in einem einzigen an einer Ziege angestellten Versuche die angebliche Virulenzsteigerung ein, bei mehreren anderen mit derselben Kultur

*) Vergl. Abschnitt C. S. 153.

an Ziegen, Schafen, Rindern ausgeführten Passageversuchen hatte dagegen die Kultur ihren Typus humanus unverändert festgehalten.

Ferner muss bei allen bisher mitgeteilten angeblich positiven Umwandlungsversuchen das plötzliche und sprungweise Gelingen der Umwandlung Verdacht erwecken.

Außer den bereits genannten Forschern kamen zu positiven Resultaten bei Passageversuchen ORTH[91] (Kaninchen), RAVENEL[100 u. 101] (Rind und Schwein), KROMPECHER & ZIMMERMANN[78] (Meerschweinchen), KARLINSKI[63] (Meerschweinchen, Rind, Ziege), DE SCHWEINITZ & SCHROEDER*) (Affe).

Negative Resultate erhielten VAGEDES[133] bei zwölffacher, SMITH[122] bei vierfacher, DORSET[36] bei sechsfacher Kaninchenpassage, MOELLER[86] bei einmaliger Ziegenpassage, DEAN & TODD[30] bei einmaliger Passage durch Schwein, Katze, Kaninchen, Ratte, GRATIA[46] bei einmaliger Passage durch Ziege und Schwein, KOSSEL, WEBER & HEUSS[75] bei vier- bzw. fünffacher Passage durch Ziegen und bei dreifacher Passage durch Rinder, ebenso bei einmaliger Passage durch das Kaninchen.

Die Umwandlungstheorie steht jedenfalls auf schwachen Füßen und kann keine Veranlassung geben, von der scharfen Trennung der verschiedenen Typen abzusehen.

V. Das Vorkommen der verschiedenen Typen von Tuberkelbazillen bei der Tuberkulose des Menschen und der Tiere.

Aus den bisher vorliegenden in dieser Richtung verwertbaren Untersuchungen — es sind deren, da die Aufstellung streng getrennter Typen erst neueren Datums ist, noch verhältnismäßig wenige — ergibt sich, dass keiner der drei Typen (Typus humanus, bovinus und gallinaceus) auf eine bestimmte Tierklasse, geschweige denn auf einen einzigen Repräsentanten beschränkt ist. Die Typen tragen vielmehr lediglich den Namen desjenigen Repräsentanten, bei dem sie sich am häufigsten und regelmäßigsten finden**).

Aus den Untersuchungen von SMITH[120, 122 u. 123], KOSSEL, WEBER & HEUSS[75], LIGNIÈRES[83] u. a. geht hervor, dass die Tuberkulose des Rindes durch Bazillen des Typus bovinus hervorgerufen wird, ebenso fast ausschließlich die Tuberkulose des Schweines. Beim Schweine ist es jedoch nicht unmöglich, dass auch unter natürlichen Verhältnissen eine Infektion mit Bazillen des Typus humanus vorkommen kann (vgl. S. 114). WEBER & BOFINGER[138] züchteten ferner aus den verkästen Mesenterialdrüsen eines 3 Monate alten Schweines, das sonst keine Zeichen von Tuberkulose aufwies, Bazillen des Typus gallinaceus.

Die Tuberkulose der übrigen Haustiere, wie Schaf, Ziege, Katze, Hund, Pferd beruht wohl in der Regel auf Bazillen des Typus bovinus. Umfassendere Untersuchungen müssen jedoch nach dieser Richtung erst ausgeführt werden.

Affen sind nach den Untersuchungen von GRATIA[46], DE HAAN[48 u. 49],

---

*) Zitiert nach GRATIA.

**) Verfasser hat deshalb für die Hühnertuberkulosebazillen die Bezeichnung Typus gallinaceus und nicht aviarius gewählt, denn es giebt auch Vögel, bei denen der Typus humanus vorherrscht (Papageien, vgl. Abschnitt C).

Cipollina[27], de Schweinitz, Dorset & Schroeder[117] für die Bazillen beider Typen in hohem Grade empfänglich.

Was die Tuberkulose des Menschen betrifft, so fanden Kossel, Weber & Heuss unter 56 verschiedenen Fällen von Tuberkulose 49 mal Bazillen des Typus humanus allein, 5 mal Bazillen des Typus bovinus allein und 2 mal die Bazillen beider Typen gleichzeitig im Körper derselben Person.

Die letzteren beiden Fälle betreffen eine 30jährige, an schwerer Darmtuberkulose gestorbene Frau, bei der aus den Mesenterialdrüsen eine Mischkultur von Bazillen des Typus humanus und bovinus gezüchtet wurde (vgl. S. 120 Anm.), und ein 5½jähriges Kind, bei dem aus den Mesenterialdrüsen Bazillen des Typus bovinus, aus der Milz Bazillen des Typus humanus gewonnen wurden (vgl. S. 139).

Die fünf Fälle, in denen Bazillen des Typus bovinus allein gefunden wurden, betrafen alle Kinder unter 7 Jahren und boten mit Ausnahme eines Falles, in dem eine Entscheidung nicht möglich war, sämtlich Erscheinungen dar, welche mit Sicherheit den Schluss gestatteten, dass die Ansteckung durch Eindringen der Tuberkelbazillen vom Darme aus erfolgt war.

Unter den 49 Fällen, in denen Bazillen des Typus humanus allein gezüchtet wurden, fanden sich mit wenigen Ausnahmen so ziemlich alle Formen tuberkulöser Erkrankung: Tuberkulose der Lungen, der Drüsen, der Knochen und Gelenke, des Urogenitalapparates, des Darmes, des Bauchfelles, tuberkulöse Hirnhautentzündung und allgemeine Miliartuberkulose. Die tuberkulösen Personen gehörten den verschiedensten Lebensaltern an.

Hervorgehoben sei noch, dass in zwei Fällen von Peritonealtuberkulose, in denen sich perlsuchtartige Veränderungen beim Menschen fanden, Bazillen des Typus humanus nachgewiesen wurden. Auch ein von Ipsen[51] untersuchter Fall von perlsuchtähnlichen Veränderungen beim Menschen beruhte auf Bazillen des Typus humanus. Die seinerzeit von Virchow ausgesprochene Vermutung, es könnte sich bei derartigen Erkrankungsfällen um Perlsuchtinfektion handeln, trifft also nicht zu.

Bei den von Kossel, Weber & Heuss untersuchten 56 Fällen menschlicher Tuberkulose handelt es sich um ein ausgesuchtes Material. Es wurden dabei von vornherein die primären Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulosen besonders berücksichtigt, um womöglich Fälle von Infektion mit Bazillen des Typus bovinus abzufangen. Es ist daher nicht angängig, eine bestimmte Prozentzahl für die Häufigkeit der Infektion mit Bazillen des Typus bovinus beim Menschen aus den genannten Zahlen abzuleiten. So viel geht jedoch mit Sicherheit aus den Untersuchungen hervor, dass die Zahl der Fälle von Infektion mit Bazillen des Typus bovinus im Verhältnis zu der Gesamtzahl der Erkrankungen an Tuberkulose überhaupt nur eine geringe sein kann.

VI. Die Infektion des Menschen mit Bazillen des Typus bovinus.

In der Literatur sind bis jetzt folgende Fälle von Infektion des Menschen mit Bazillen des Typus bovinus niedergelegt.

1. Kinder.

Smith[122]: Dreijähriger Knabe, aus gesunder Familie stammend, wurde 3 Monate an der Brust genährt, dann erhielt er Kuhmilch mit Wasser verdünnt.

Obduktionsbefund: Tuberkulöse Peritonitis. Tuberkulose der Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen. Tuberkulöse Geschwüre im Dünndarme. Miliartuberkulose der Lungen. Peribronchiale Lymphdrüsen frei von Tuberkulose.

Kultur, gezüchtet aus verkäster Mesenterialdrüse durch Meerschweinchen zeigte Typus bovinus (Morphologie, Kultur, Säurekurve, Kaninchen- und Rinderversuch).

Ravenel[101]: 17 Monate altes Kind.

Obduktionsbefund: Lungen normal. Bronchial- und Mediastinaldrüsen nicht geschwollen. Tuberkulose der Milz, Leber und Nieren. Im Ileum fünf tuberkulöse Geschwüre. Mesenterialdrüsen geschwollen und verkäst. Tuberkulöse Meningitis.

Kultur, gezüchtet aus verkäster Mesenterialdrüse, zeigte Typus bovinus (Morphologie, Kultur, Säurekurve, Rinderversuch).

De Schweinitz, Dorset, Schroeder[117]:

a) 12 Jahre altes Mädchen.

Krankengeschichte: Das Kind war zweimal (im Winter 1900 und im März 1901) wegen tuberkulöser Bauchfellentzündung im Krankenhause behandelt und scheinbar geheilt entlassen worden. Juli 1901 kam es wegen einer tuberkulösen Entzündung des Ellbogengelenkes wieder in das Krankenhaus. Dezember 1901 erfolgte die Resektion des Gelenkes. Februar 1902 wurde ein kalter Abscess am Nacken geöffnet. 8. März 1902 stellten sich Leibschmerzen, Fieber und Erbrechen ein. Am 9. März starb das Kind.

Obduktionsbefund: Lungen frei von Tuberkulose. Tuberkulose des Netzes, der Leber und der Milz. Tuberkulöse Geschwüre im Ileum, die an zwei Stellen zur Perforation geführt hatten. Verkäsung der Mesenterialdrüsen. Schwere Verwachsungen in der Bauchhöhle.

Kultur, gezüchtet aus Mesenterialdrüse durch Meerschweinchen, zeigte Typus bovinus (Kultur, Kaninchen- und Rinderversuch vgl. S. 110, 116 und 123).

b) Fünfjähriger Knabe, aus gesunder Familie stammend, mit kondensierter Milch aufgezogen.

Krankengeschichte: Sommer und Herbst 1901 trat Ascites auf, der wieder zurückging. In der Nabelgegend blieb jedoch eine harte Geschwulst im Leibe bestehen. Oktober 1901 bekam das Kind Keuchhusten, der monatelang andauerte. März 1902 trat während eines Hustenanfalles eine Ruptur der Bauchwand ein, es bildete sich infolgedessen eine Darmfistel. April 1902 starb das Kind.

Obduktionsbefund. Generalisierte Tuberkulose der Lungen, Milz, Leber, des Darmes und der Lymphdrüsen. Tuberkulose des Peritoneums und Mesenteriums. Mesenterialdrüsen verkäst. Im unteren Teile des Ileums war eine Perforationsöffnung vorhanden, die in eine von der Bauchhöhle vollständig abgekapselte Höhle führte, die wiederum mit der seitlich vom Nabel sich befindenden Fistelöffnung kommunizierte. Verwachsungen der Därme. Weitere Geschwüre konnten in ihnen nicht gefunden werden.

Kultur, gezüchtet aus Peritonealtuberkel durch Meerschweinchen, zeigte Typus bovinus (Kultur, Kaninchen- und Rinderversuch vgl. S. 110, 116 und 123).

Kossel, Weber & Heuss[75]:

a) Fünfjähriges Mädchen:

Obduktionsbefund: Miliartuberkulose der Lungen, Leber, Milz, Nieren. Käsige Pneumonie des linken Vorderlappens. Bronchialdrüsen verkäst. Angaben über Mesenterialdrüsen fehlen.

Kultur, gezüchtet aus Lunge durch Kaninchen, zeigte Typus bovinus.

b) $3^1/_2$ jähriger Knabe.

Obduktionsbefund: Miliartuberkulose der Lungen, Leber, Milz, Nieren. Tuberkulöse Meningitis. Mesenterialdrüsen verkäst. Bronchialdrüsen geschwollen, enthalten keine makroskopisch sichtbaren tuberkulösen Herde.

Kultur, gezüchtet aus Mesenterialdrüse durch Meerschweinchen, zeigte Typus bovinus.

c) $5^1/_2$ jähriger Knabe.

Obduktionsbefund: Mesenterialdrüsen verkäst und zum Teil verkalkt. Cirkumskripte fibröse Peritonitis. Konglomerattuberkel der Milz. Miliartuberkel der linken Pleura.

Kultur, gezüchtet aus Mesenterialdrüse, zeigte Typus bovinus, Kultur, gezüchtet aus Milz, zeigte Typus humanus.

d) Sechsjähriges Mädchen, gestorben an Scharlach, aus gesunder Familie stammend, mit Kuhmilch ernährt.

Obduktionsbefund: Mesenterialdrüsen verkäst. Sonst keine tuberkulösen Veränderungen.

Kultur, gezüchtet aus verkäster Mesenterialdrüse, zeigte Typus bovinus.

e) $6^1/_2$ jähriges Mädchen, aus gesunder Familie stammend, mit Kuhmilch ernährt.

Klinische Diagnose: Tabes mesaraica.

Obduktionsbefund: Im Dünn- und Dickdarme, namentlich in der Gegend der Bauhinischen Klappe, linsengroße, quergestellte, zum Teil ringförmig zusammenfließende Geschwüre. Mesenterialdrüsen bis zu Kirschgröße geschwollen, zeigen sämtlich käsige Einsprengungen. Lungen und übrige Organe frei von Tuberkulose. (Intumescentia et degeneratio caseosa glandularum mesaraicarum. Enterophthisis gravis.)

Kultur, gezüchtet aus Mesenterialdrüse, zeigte Typus bovinus.

f) $1^3/_4$ jähriger Knabe, gestorben an Masernpneumonie.

Obduktionsbefund: Schwellung der Hals- und Mesenterialdrüsen. Zwei Mesenterialdrüsen verkäst, sonst keine Zeichen von Tuberkulose.

Kultur, gezüchtet aus Mesenterialdrüse durch Meerschweinchen, zeigte Typus bovinus. Mit Halsdrüsen, Bronchialdrüsen und Tonsillen geimpfte Meerschweinchen blieben gesund.

Der Typus bovinus wurde in allen Fällen von Kossel, Weber & Heuss festgestellt auf Grund der Morphologie, Kultur, des Kaninchen- und Rinderversuches.

Außer diesen genau beschriebenen Fällen finden sich noch folgende Angaben:

Nach Salmon & Smith[113] hat Mohler drei Kulturen des Typus bovinus aus tuberkulösen Veränderungen des Menschen gezüchtet. Die erste Kultur stammte aus Mesenterialdrüse eines Knaben. Eine mit dieser Kultur subkutan geimpfte Ziege starb nach 37 Tagen an Miliartuberkulose der Lungen. Eine zweite Kultur, ebenfalls gezüchtet aus Mesenterialdrüse eines vierjährigen Knaben, zeigte morphologisch, kulturell und im Rinderversuche die Merkmale des Typus bovinus. Die dritte Kultur war gezüchtet aus Sputum. Das Alter des Patienten ist nicht angegeben. Es starben nach subkutaner Impfung mit dieser Kultur eine Ziege nach 95 Tagen an Lungentuberkulose, eine Katze nach 23 Tagen an generalisierter Tuberkulose, ein Kaninchen nach 59 Tagen an generalisierter Tuberkulose.

Lignières[83] fand unter sechs Fällen von Darmtuberkulose bei mit Kuhmilch ernährten Kindern in einem Falle Bazillen des Typus bovinus.

Lässt sich in den oben mitgeteilten Fällen von Smith, Ravenel,

de Schweinitz, Dorset & Schroeder, Kossel, Weber & Heuss, die alle mit Reinkulturen arbeiteten, mit Sicherheit sagen, dass es sich um Infektion mit Bazillen des Typus bovinus handelte, so ist die Entscheidung in den Fällen, in denen menschliches tuberkulöses Material direkt verimpft wurde, schwieriger.

Von den diesbezüglichen Fällen können nach Ansicht des Verfassers folgende mit größter Wahrscheinlichkeit als auf Bazillen des Typus bovinus beruhend angesehen werden.

Fibiger & Jensen[39–41]:

1 Jahr 7 Monate altes Mädchen (wahrscheinlich Milchinfektion).

Obduktionsbefund: Tuberkulöse Geschwüre und fibröse Striktur im Dünndarme. Tuberkulöse Peritonitis mit sekundärer Tuberkulose der inneren Genitalien. Verkäsung der Mesenterialdrüsen. Lungen und tracheobronchiale Drüsen frei von Tuberkulose.

Rinderversuch: Ein 2—3 Monate altes, mit Aufschwemmung einer käsigen Mesenterialdrüse subkutan geimpftes Kalb zeigte, nach 94 Tagen getötet, eine von der Impfstelle ausgehende generalisierte Tuberkulose der Lungen, Milz, Leber und Nieren.

Westenhoeffer[139–141]:

4 Jahre altes Mädchen. Flaschenkind. Mutter des Kindes angeblich lungenleidend.

Obduktionsbefund: Ulceröse Darmtuberkulose. Ausgedehnte Verkäsung der Mesenterial-, geringere der Bronchial- und Cervicaldrüsen. Miliare Tuberkulose der Pia mater, geringe Adhäsionen der rechten Pleura. In den Lungen vereinzelte broncho-pneumonische (katarrhalische) Herde. In der Leber einzelne submiliare frische Tuberkel (nur mikroskopisch diagnostiziert).

Rinderversuch: Ein 4 Wochen altes Kalb, subkutan geimpft mit Mesenterialdrüse des Kindes zeigte, nach 223 Tagen geschlachtet, eine generalisierte, von der Impfstelle ausgehende Tuberkulose der Lymphdrüsen, Milz, Leber und der linken Niere (vgl. S. 124).

Eber:

a) Dreijähriges Kind aus gesunder Familie, an Scharlachdiphtherie gestorben.

Obduktionsbefund: Kleine Geschwüre im Dünndarme. Kirschkerngroßer, käsig erweichter Knoten in der Darmwand. Mesenterialdrüsen geschwollen bis zu Walnussgröße, mit käsig erweichten Herden durchsetzt. Sonst keine Zeichen von Tuberkulose.

Rinderversuch: Ein 10 Wochen altes Kalb mit Milz eines mit dem tuberkulösen Darmknoten des Kindes infizierten Meerschweinchens intraperitoneal geimpft, zeigte, nach 52 Tagen geschlachtet, generalisierte Tuberkulose (Bauchfelltuberkulose, beginnende Brustfelltuberkulose, Tuberkulose der Lungen, Leber, Milz und Lymphdrüsen).

b) 4¼ jähriges Kind, gestorben an Scharlach.

Obduktionsbefund: Darmgeschwüre im Jejunum. Mesenterialdrüsen bis taubeneigroß, fest, mit gelben Herdchen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße.

Rinderversuch: Ein 6 Wochen altes Kalb, das subkutan am Halse beiderseits geimpft war mit tuberkulösen Organen zweier mit Mesenterialdrüse des Kindes infizierter Meerschweinchen, ging nach 37 Tagen an Miliartuberkulose der Lungen, Milz, Leber und Nieren ein.

Im ganzen sind also in der Literatur 14 Fälle von Tuberkulose bei Kindern näher beschrieben, in denen die Infektion mit Bazillen des

Typus bovinus nachgewiesen ist. 13 der Kinder standen im Alter von 1 Jahr 5 Monaten bis $6^{1}/_{2}$ Jahren, eines im Alter von 12 Jahren. Mit einer Ausnahme (Fall a) von Kossel, Weber & Heuss), bei dem die Eintrittspforte nicht mehr mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, handelt es sich bei allen Fällen um primäre Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulosen. Fünfmal war der Prozess auf Darm- und Mesenterialdrüsen beschränkt, darunter befinden sich zwei Fälle, in denen die Mesenterialdrüsen allein ergriffen waren. In einem Falle waren auch das Peritoneum und die inneren Genitalien befallen. Bei 8 von den 14 Fällen hatte der tuberkulöse Prozess auch auf entfernter gelegene Organe übergegriffen und zum Teil zu allgemeiner Miliartuberkulose geführt.

In einem Falle von Miliartuberkulose (Fall c) von Kossel, Weber & Heuss) handelte es sich um eine gleichzeitige Infektion mit Bazillen des Typus humanus und des Typus bovinus: in den Mesenterialdrüsen wurden Bazillen des Typus bovinus, in der Milz Bazillen des Typus humanus nachgewiesen.

In den sieben übrigen Fällen von generalisierter Tuberkulose ist die Kultur des Typus bovinus fünfmal aus Mesenterialdrüse, einmal aus Peritonealtuberkel, einmal, und zwar durch den Kaninchenversuch, aus Lunge gezüchtet worden.

Der Umstand, dass ein bemerkenswerter Teil der auf Infektion mit Bazillen des Typus bovinus beruhenden Fälle von Tuberkulose der Kinder auf Darm und Mesenterialdrüsen beschränkt war, dass ferner in den meisten Fällen von generalisierter Tuberkulose die Kultur der Bazillen des Typus bovinus aus den Mesenterialdrüsen gezüchtet war, dass endlich, wie eben erwähnt, eine gleichzeitige Infektion mit Bazillen beider Typen bei derselben Person vorkommen kann, ermahnte zur Vorsicht bei Beantwortung der Frage, ob die Bazillen des Typus bovinus auch im stande sind, eine allgemeine Miliartuberkulose beim Menschen, speziell beim Kinde, hervorzurufen. Obwohl eine Anzahl der mitgeteilten Fälle von Infektion mit Bazillen des Typus bovinus deutlich fortschreitenden Charakter tragen, so musste doch zur endgültigen Entscheidung der Frage, vom streng bakteriologischen Standpunkte verlangt werden, dass in einem vom Darme ausgehenden Falle von allgemeiner Miliartuberkulose der Nachweis der Bazillen des Typus bovinus nicht nur an der Eintrittspforte (Darm und Mesenterialdrüsen), sondern auch in entfernter gelegenen Organen einwandsfrei erbracht werde*).

Dieser Nachweis ist Weber[137] bei Fortführung der Tuberkuloseuntersuchungen im Kaiserlichen Gesundheitsamt in Gemeinschaft mit Taute und Heuss gelungen. In einem Falle von allgemeiner vom Darme ausgehender Miliartuberkulose bei einem 7jährigen Knaben wurden die Bazillen des Typus bovinus nicht nur aus den Mesenterialdrüsen, sondern auch aus Leber, Bronchialdrüsen und Gehirn in Reinkultur gewonnen. Unter diesen Umständen wird man, da eine Doppelinfektion mit beiden Typen immerhin nur eine Seltenheit sein dürfte, auch nicht mehr an dem bovinen Ursprunge der meisten derjenigen Fälle von Mi-

*) Fall a) von Kossel, Weber & Heuss, bei dem die Kultur aus Lunge gezüchtet ist, kann nicht als einwandsfrei angesehen werden, da die Kultur durch den Kaninchenkörper gewonnen ist. Denn wie sich bei dem auf S. 117 Anm. beschriebenen Falle gezeigt hat, erhält man bei Züchtung auf dem Umwege über den Kaninchenkörper bei Mischinfektion mit Bazillen beider Typen unter Umständen nur die Bazillen des Typus bovinus.

liartuberkulose zweifeln können, bei denen die Bazillen des Typus bovinus nur aus den Mesenterialdrüsen gezüchtet worden sind.

Die Bazillen beider Typen sind also, obwohl sie voneinander verschieden sind, im stande, beim Menschen, insbesondere beim Kinde, eine allgemeine Tuberkulose hervorzurufen. Vielleicht hat in dem eben erwähnten Falle von allgemeiner Miliartuberkulose bei einem 7jährigen Knaben eine Influenzaerkrankung den Bazillen des Typus bovinus den Weg gebahnt.

Es erhebt sich nun die Frage, wie viel Prozent der primären Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulosen bei Kindern auf Infektion mit Bazillen des Typus bovinus zurückzuführen sind. Sie beruhen ja nicht alle auf Bazillen des Typus bovinus. So haben Ravenel[101], de Schweinitz, Dorset & Schroeder[117], Smith[123], Weber, Kossel & Heuss[75] bei primärer Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose bei Kindern auch Bazillen des Typus humanus gefunden. Zur endgültigen Feststellung dieser Frage müssen erst noch umfangreiche systematische Untersuchungen ausgeführt werden, immerhin kann schon aus den Untersuchungen von Kossel, Weber & Heuss ein Schluss gezogen werden. Es kamen bei den Versuchen der genannten Autoren bei Kindern unter 10 Jahren im ganzen zehn Fälle von Tuberkulose zur Untersuchung, bei denen der Darm unzweifelhaft die Eintrittspforte für die Bazillen des Typus bovinus gebildet hatte. Von diesen zehn Fällen beruhten fünf auf Infektion mit Bazillen des Typus bovinus, fünf auf Infektion mit Bazillen des Typus humanus. Danach kommt den Bazillen des Typus bovinus für die Entstehung der primären Darmtuberkulose im Kindesalter immerhin eine nicht geringe Bedeutung zu.

Es fragt sich nun weiter, ob es nicht noch eine andere Gruppe tuberkulöser Erkrankung im Kindesalter gibt, bei der die Bazillen des Typus bovinus ätiologisch ebenfalls eine größere Rolle spielen. Der Verdacht muss sich da in erster Linie auf die bei Kindern so häufige Halsdrüsentuberkulose lenken, die ja wenigstens zum Teil auch auf Infektion vom Verdauungskanale aus zurückzuführen ist. Von drei Fällen von Halsdrüsentuberkulose bei Kindern unter 10 Jahren, die Weber[132] und seine Mitarbeiter untersuchten, beruhten zwei auf Infektion mit Bazillen des Typus bovinus, einer auf Bazillen des Typus humanus.

Die Zahl der untersuchten Fälle ist allerdings eine noch viel zu geringe, um weitergehende Schlüsse ziehen zu können, so viel lässt sich aber doch schon jetzt sagen, dass auch die Halsdrüsentuberkulose bei Kindern zu berücksichtigen ist bei Beantwortung der Frage, welche Rolle den Bazillen des Typus bovinus in der Aetiologie der Tuberkulose des Menschen zukommt.

Vielleicht kommen auch noch andere Formen tuberkulöser Erkrankung im Kindesalter, z. B. die Knochen- und Gelenktuberkulosen in Betracht. Bei dem von de Schweinitz, Dorset & Schroeder[117] mitgeteilten, auf Infektion mit Bazillen des Typus bovinus beruhenden Falle von Tuberkulose eines 12jährigen Mädchens (vgl. S. 138) fand sich unter anderen Veränderungen eine Tuberkulose des Ellbogengelenkes und ein kalter Abscess im Nacken.

Durch umfassende systematische Untersuchungen ist festzustellen, wie groß bei Kindern die Zahl der Fälle von Infektion mit Bazillen des Typus bovinus im Verhältnis zu der Zahl der Fälle von Infektion mit Bazillen des Typus humanus ist, wobei sich allerdings unter Umständen ergeben kann, dass diese Verhältniszahl in verschiedenen Gegenden eine sehr verschiedene ist.

2. Erwachsene.

Die bisher mitgeteilten Fälle von Infektion mit Bazillen des Typus bovinus betrafen, wie wir sahen, Kinder von 8 Jahren an abwärts, nur ein Kind war 12 Jahre alt. Aus der Lunge eines 15jährigen Mädchens, das an hochgradiger Lungen- und Darmtuberkulose gestorben war, hat Vagedes[133] Tuberkelbazillen gezüchtet, die, wenn auch nicht mit absoluter Sicherheit, so doch mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit (vgl. S. 109 und 115) als Bazillen des Typus bovinus angesprochen werden können. Damit ist der Uebergang zu den Erwachsenen gegeben.

Fälle von Infektion mit Bazillen des Typus bovinus bei erwachsenen Personen sind beschrieben von Wolff, Spronck & Hoefnagel, de Jong bzw. Stuurmann und Dammann.

Der von Wolff[145] mitgeteilte, einen 63 jährigen, an primärer Darmtuberkulose gestorbenen Mann betreffende Fall kann nicht als einwandsfrei betrachtet werden (vgl. S. 123).

Spronck und Hoefnagel[125] berichten über folgenden Fall. Ein 63 jähriger Abdecker war im Mai 1900 von einem Tierarzte bei der Obduktion einer perlsüchtigen Kuh am kleinen Finger verletzt worden. Die Wunde heilte rasch, aber der Finger blieb etwas empfindlich, und allmählich entwickelte sich eine Geschwulst, die mit Schrunden bedeckt war. Am 3. Febr. 1902 kam der Mann in die chirurgische Klinik zu Utrecht. Die Haut des kleinen Fingers war verdickt und bläulich verfärbt, besonders in der Höhe des Gelenkes der ersten und zweiten Phalanx. Im Zentrum fand sich eine ziemlich tiefe, mit Borken bedeckte Schrunde. Die entsprechende Kubitaldrüse war geschwollen, etwa erbsengroß. Die veränderte Hautpartie und die Kubitaldrüse wurden exstirpiert. Durch Meerschweinchenversuch und histologische Untersuchung wurde die Tuberkulose nachgewiesen. Der Impfversuch am Rinde zeigte, dass es sich um Bazillen des Typus bovinus handelte (vgl. S. 124). Die Bazillen hatten, obgleich sie 20 Monate im menschlichen Körper verweilt hatten, ihre Virulenz für das Rind vollständig bewahrt.

De Jong isolierte aus Sputum eines 27 jährigen Bauernmädchens Tuberkelbazillen, die, wie aus dem mit dieser Kultur von Stuurmann[126] an einem Kalbe angestellten Impfversuche (S. 123) geschlossen werden kann, dem Typus bovinus angehörten.

Wie bereits bemerkt, haben vielleicht auch Vagedes und Mohler eine aus Lunge bzw. Sputum gezüchtete Tuberkelbazillenkultur des Typus bovinus in Händen gehabt.

Dammann[29] hat folgenden Fall beschrieben. Eine 25 jährige, an tuberkulösem Ascites leidende Frau wurde am 20. August 1903 laparotomiert. Das Peritoneum und die Darmserosa waren übersät mit miliaren Knötchen, ferner bestanden Verklebungen zwischen den Darmschlingen. Es entleerten sich etwa 5 l Flüssigkeit aus der Bauchhöhle. Aus dem Peritoneum wurden zur Untersuchung zwei Stückchen herausgeschnitten. Am 10. Okt. 1903 wurde die Frau geheilt entlassen.

Ein 5—6 Monate altes Kalb, das subkutan beiderseits am Halse mit Stückchen von tuberkulösem Bauchfell geimpft worden war, blieb gesund, bei der nach 11 Monaten erfolgten Schlachtung fanden sich nicht einmal mehr an der Impfstelle Veränderungen. Dagegen tötete die Reinkultur, die nach dreimaliger Passage des Ausgangsmateriales durch den Meerschweinchenkörper gezüchtet worden war, ein $3^1/_2$ Monate altes Kalb nach subkutaner Impfung von 0,05 g Tuberkelbazillen innerhalb $28^1/_2$ Tagen an einer generalisierten Tuberkulose.

Kossel, Weber & Heuss fanden bei einer 30jährigen, an schwerer Darmtuberkulose gestorbenen Frau in den Mesenterialdrüsen gleichzeitig Bazillen des Typus humanus und bovinus. Bazillen des Typus bovinus allein fanden sie bei Erwachsenen nicht.

Bei dem von Wolff beschriebenen, allerdings nicht ganz einwandsfreien Falle handelt es sich um eine primäre Darmtuberkulose, ebenso kann wohl bei dem von Dammann mitgeteilten Falle einer verhältnismäßig gutartigen Bauchfelltuberkulose bei einer 25jährigen Frau der Darm als Eintrittspforte angenommen werden. Der Fall von Spronck & Hoefnagel betrifft einen der bei Tierärzten, Schlächtern und Abdeckern schon wiederholt beobachteten Fälle von Hauttuberkulose nach Verletzung bei der Obduktion oder dem Schlachten eines perlsüchtigen Tieres (vgl. Bd. II, S. 134). De Jong hat Bazillen des Typus bovinus aus Sputum eines an Lungentuberkulose leidenden 27jährigen Mädchens gezüchtet.

Ob bei Erwachsenen durch Bazillen des Typus bovinus allein eine Lungenphthise hervorgerufen werden kann, bedarf erst weiterer Klärung. In der Regel beruht diese Erkrankungsform ohne Zweifel auf Infektion mit Bazillen des Typus humanus. Ueberhaupt wird man nicht irre gehen, wenn man annimmt, dass die Bazillen des Typus bovinus, wofür auch der Ausfall der von Baumgarten[12] und Klemperer[68] mitgeteilten, zu therapeutischen Zwecken am Menschen vorgenommenen Impfversuche spricht, für den Erwachsenen ziemlich ungefährlich sind, jedenfalls weit ungefährlicher als für das Kind.

Litteratur.

1 Adami, Human and bovine tuberculosis. Philadelphia med. Journ., 1902.

2 Arloing, Examen critique des idées de R. Koch sur la lutte contre la tuberculose humaine. Revue de la tuberculose, 1901, No. 3.

3 Ders., L'inoculabilité de la tuberculose humaine et les idées de M. Rob. Koch sur cette tuberculose et la tuberculose animale. Bull. de l'Acad. de méd., décembre 1901.

4 Ders., Inoculabilité de la tuberculose humaine aux herbivores. Lyon méd., 1901.

5 Ders., Démonstration de l'unité de la tuberculose et examen des causes qui ont pu conduire quelques auteurs à la dualité. I. internationaler Tuberkulosekonferenz, Berlin 1902.

6 Ders., La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne, le bacille de Koch? Verhandlungen des XIII. internationalen Kongresses für Hygiene und Demographie, Brüssel 1903.

7 Ders., Sur l'infection tuberculeuse du chien par les voies digestives. C. r. de la Soc. de Biol., 4. April 1903.

8 Arloing & Paviot, Du diagnostic histologique de la tuberculose expérimentale chez les mammifères domestiques. Revue de la tuberculose, 1904, p. 1.

9 Arloing & Courmont, Variations de l'agglutination des bacilles de la tuberculose. Ibid., p. 133.

10 Arpad, Ueber einen konstanten Unterschied zwischen der Menschen- und Rindertuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, S. 117.

11 d'Arrigo, Studi comparativi sulla morfologia de bacillo tubercolare nei tessuti umani, bovini ed aviari. La Sperimentale, 1903, anno 57. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, S. 245.

12 Baumgarten, Ueber das Verhältnis von Perlsucht und Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 35.

13 Beck, Beiträge zur Unterscheidung der Bazillen von menschlicher und tierischer Tuberkulose, namentlich nach Infektion verschiedener Tiere. Festschrift zum 60. Geburtstage von R. Koch, 1903.

14 v. Behring, Roemer, Ruppel, Tuberkulose. Beitr. z. exper. Ther., 1902, Hft. 5.
15 v. Behring, Die Bekämpfung der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 11.
16 Ders., Ueber die Ungleichheit der vom Menschen und der vom Rinde abstammenden Tuberkelbazillen und über Tuberkuloseimmunisierung von Rindern. Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 11.
17 Ders., Ueber Lungenschwindsuchtentstehung und Tuberkulosebekämpfung. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 39.
18 Ders., Tuberkulosebekämpfung. Vortrag, gehalten auf der 75. Versammlung deutscher Naturforscher u. Aerzte, 25. September 1903 in Kassel.
19 Ders., Leitsätze betreffend die Phthisiogenese beim Menschen und bei Tieren. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 4.
20 Ders., Phthisiogenese und Tuberkulosebekämpfung. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 6.
21 Besse, Tuberculose bovine et tuberculose humaine. Arch. de méd. expérim. et d'anatom. patholog., 1904, p. 375.
22 Bordet & Gengou, Les sensibilisatrices du bacille tuberculeux. C. r. d. l'Acad. d. scienc., 3. August 1903.
23 Borrel, Tuberculose humaine et tuberculose bovine. Revue vétér., 1. Nov. 1904.
24 Bovaird, A review of the recent literature on the relation of human and bovine tuberculosis. Med. Record, 25. Febr. 1905.
25 Bujwid, Ueberimpfbarkeit der menschlichen Tuberkulose auf das Rind. Gazeta lekarska, 1904, Nr. 12, ref. Fortschr. d. Veter.-Hyg., 2. Jahrg., 1904, S. 136.
26 Cattle, Remarks on the relations of human and bovine tuberculosis. Brit. med. Journ., 22. Febr. 1902.
27 Cipollina, Beitrag zum Studium der Rinder- und menschlichen Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 8.
28 Crookshank, Human and bovine tuberculosis. The Lancet, 2. November 1901.
29 Dammann, Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen der menschlichen und tierischen Tuberkulose. Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1904, Nr. 53.
30 Dean & Todd. Abstract of certain experiments on tuberculosis. The Lancet, 1. Nov. 1902.
31 Deetz. Ueber die Tuberkulose bei Schweinen im Vergleich zu der bei Menschen und Rindern vom sanitätspolizeilichen Standpunkte aus. Klin. Jahrb., 1903, Bd. 11, Nr. 3.
32 Delépine, The communicability of human tuberculosis to cattle. Veter. Journ., 1901, vol. 4 and Brit. med. Journ., 1901, vol. 2, p. 1224.
33 Dessy, Ueber die Uebertragung der menschlichen Tuberkulose auf Rinder; Revista Sud-Americana de ciencias médicas, 1903, Nr. 2/3. Ref. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., 1903, Bd. 20.
34 Dinwiddie, The intertransmissibility of human and bovine tuberculosis. The journ. of the Americ. med. Assoc., 1902, vol. 39, S. 1574.
35 Disselhorst, Die Frage nach der Identität der Menschen- und Tiertuberkulose. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 27.
36 Dorset, The virulence of human and bovine tubercle bacilli for guinea pigs and rabbits. U. S. Departement of Agriculture Bureau of animal industry. Bulletin, 1904, No. 52, Part. 1.
37 Eber, Experimentelle Uebertragung der Tuberkulose vom Menschen auf das Rind. Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., April 1905.
38 Ders., Experimentelle Uebertragung der Tuberkulose vom Menschen auf das Rind. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, 1905, Bd. 3, Heft 4.
39 Fibiger & Jensen, Uebertragung der Tuberkulose des Menschen auf das Rind. Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 38.
40 Fibiger, Verhandlungen des XIII. Internationalen Kongresses für Hygiene und Demographie, Brüssel 1903.
41 Fibiger & Jensen, Uebertragung der Tuberkulose des Menschen auf das Rind. Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 6 u. 7.
42 Gaiser, Zum Identitätsnachweise von Perlsucht und Tuberkulose. Baumgartens Arbeiten auf dem Gebiete der patholog. Anat. u. Bakteriol., Bd. 2, S. 368.
43 Le Docteur Garnault et la tuberculose bovine. Arch. de Parasitol., 1902, p. 161 et 1903.
44 Gilruth, Tuberculose bovine et ses rapports avec la tuberculose humaine. Rapport de la division vétérinaire du Ministère de l'Agriculture de la nouvelle Zélande 1903.
45 Gottstein, Menschentuberkulose und Perlsucht. Therapeut. Monatsh., Dezember 1902.

46 Gratia, Verhandlungen des XIII. internationalen Kongresses für Hygiene und Demographie, Brüssel 1903.
47 Grünbaum, Die Uebertragbarkeit der Perlsucht auf Affen. Verhandlungen der ständigen Tuberkulosekommission der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte in Hamburg, September 1901.
48 de Haan, Experimentelle Tuberkulose. Virch. Arch., Bd. 174, S. 1.
49 Ders., Experimentelle Tuberkulose beim Affen. Fortschr. d. Veter.-Hyg., 1903/04, 1. Jahrg., S. 147.
50 Hamilton, A discussion on the relationship of human and bovine tuberculosis. Brit. med. Journ., 1902, vol. 2, p. 944.
51 Hamilton & M'Lauchlan Young, Report of an investigation into the relationship of human tuberculosis to that of bovines. University of Aberdeen. Department of Agriculture, 1903.
52 Heymans, Quelques considérations sur la tuberculose expérimentale. Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belg., 1904, t. 18, No. 6.
53 Hüppe, Perlsucht und Tuberkulose. Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 34.
54 Ipsen, Menschentuberkulose vom Aussehen der Perlsucht. Virch. Arch., 1904, Bd. 177.
55 Issakowitsch, Der heutige Stand der Frage über die Verwandtschaft zwischen Rinder- und Menschentuberkulose. Inaug.-Diss., Berlin 1905.
56 Jatta & Cosco, Ricerche sperimentali sulla identita della tuberculosi di origine umana e bovina. Roma 1903.
57 Jensen, Er Menneskets og Koaegets Tuberkulose identiske? Maanedsskrift for Dyrlaeger, Bd. XIII, S. 185. Ref. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1901, S. 673.
58 de Jong, Expériences comparatives sur l'action pathogène pour les animaux, notamments pour ceux de l'espèce bovine, des bacilles tuberculeux provenant du bœuf et de l'homme. Semaine méd., 1902, p. 17.
59 Ders., De Eenheid der Zoogdiertuberculose. Leiden 1902.
60 Ders., Verhandlungen des XIII. internationalen Kongresses für Hygiene und Demographie, Brüssel 1903.
61 Ders., Die Steigerung der Virulenz des menschlichen Tuberkelbazillus zu der des Rindertuberkelbazillus. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1905, Orig., Bd. 38, Heft 2 u. 3.
62 Karlinski, Zur Frage der Uebertragung der menschlichen Tuberkulose auf Rinder. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1901, 26. Jahrg.
63 Ders., Zur Frage der Uebertragbarkeit der menschlichen Tuberkulose auf Rinder. Ztschr. f. Tiermed., 1904, Bd. 8, S. 1 u. 401.
64 Kingscote, Bericht über die englischen Versuche der Uebertragung der Tuberkulose vom Menschen auf das Rind. Ref. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1902, Nr. 23.
65 Kitasato, Ueber das Verhalten der einheimischen japanischen Rinder zur Tuberkulose (Perlsucht). Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 48, S. 471.
66 Klebs & Rievel, Ist Perlsucht (Rindertuberkulose) und menschliche Tuberkulose identisch oder nicht? Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1902, S. 21.
67 F. Klemperer, Zur Tuberkulosefrage. Die Therapie d. Gegenw., 1903, Nr. 1 u. 4.
68 Ders., Experimenteller Beitrag zur Tuberkulosefrage. Ztschr. f. klin. Med., 1905, Bd. 56.
69 Kober, The transmission of bovine tuberculosis by milk, with a tabulation of eighty-six cases. Transact. of the Assoc. of Amer. phys.. 1903, vol. 18, p. 9.
70 Koch, Die Bekämpfung der Tuberkulose unter Berücksichtigung der Erfahrungen, welche bei der erfolgreichen Bekämpfung anderer Infektionskrankheiten gemacht sind. Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 33.
71 Ders., Uebertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen. I. internat. Tuberkulosekonferenz, Berlin 1902.
72 Ders., Uebertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 48.
73 Koch & Schütz, Menschliche Tuberkulose und Rindertuberkulose. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., 1902, S. 169.
74 Köhler, Ueber den Stand der Frage von der Uebertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen. Verhandl. der I. intern. Tuberkulosekonferenz, Berlin 1902.
75 Kossel, Weber & Heuss, Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Tuberkulose-Arbeiten a. d. kais. Ges.-Amt, 1904 u. 1905, Heft 1 u. 3.
76 Kossel, Mitteilungen über Versuche an Rindern mit Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. Berl. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 29.

77 KOSSEL, Bemerkungen zu dem Vortrage v. BEHRINGS Phthisiogenese und Tuberkulosebekämpfung. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 8.
78 KROMPECHER & ZIMMERMANN, Untersuchungen über die Virulenz der aus verschiedenen tuberkulösen Herden des Menschen rein gezüchteten Tuberkelbazillen. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33.
79 KUTSCHER, Neuere Arbeiten über die Bakterien der Tuberkelbazillengruppe. Berl. klin. Wochenschr., 1905, 27. Febr.
80 LARTIGAU, Journ. of Med. Research, 1901, vol. 6.
81 LIGNIÈRES, Verhandlungen des XIII. internationalen Kongresses für Hygiene und Demographie, Brüssel 1903.
82 Ders., La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne: le bacille de KOCH? Bull. de la Soc. centr. de méd. vét., 1905, 30 April.
83 Ders., La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à une même espèce microbienne: le bacille de KOCH? Arch. de Parasit., 1905, 15 janvier.
84 LINK, Beitrag zur Wirkung von Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. (Infektion der vorderen Augenkammer mit abgewogenen kleinsten Tuberkelbazillenmengen. Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 53, Heft 3.
85 MAFFUCCI, Intorno all' azione de bazillo della tuberculosi umana, bovina et aviaria nei bovini e ovini. La clin. moderna, 1903, No. 34.
86 MOELLER, Zur Frage der Uebertragbarkeit der Menschentuberkulose auf Rinder und Ziegen. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 40.
87 Ders., Vergleichende experimentelle Studien über Virulenz verschiedener Tuberkelbazillenstämme menschlicher Herkunft. Ztschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, 1904, Bd. 5, S. 5.
88 NEBELTAU, Beiträge zur Entstehung der Tuberkulose vom Darm aus. Klin. Jahrb., Bd. 11.
89 NOCARD, Pour le maintien et le renforcement des mesures prises contre le danger du lait des vaches atteintes de mammite tuberculeuse. Bericht über die I. internat. Tuberkulosekonferenz, Berlin 1902.
90 Ders., Tuberculose humaine et bovine. Rev. génér. de méd. vétér., 1903, No. 1.
91 ORTH, Ueber einige Zeit- und Streitfragen aus dem Gebiete der Tuberkulose.
I. Was ist Tuberkulose? Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 30.
II. Was ist Perlsucht? Ebd., Nr. 34.
III. Noch einmal Perlsucht und menschliche Tuberkulose. Ebd., 1903, Nr. 29.
92 PARK, Preliminary communication of experiments upon the feeding and inoculating of calves with human tuberculous material. Proceed. of the New York Pathol. Soc., 1901. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 32, S. 143.
93 PERRONCITO, La tubercolosi dei bovini in rapporto alla tubercolosi umana. Ann. della R. Accad. d'Agric. di Torino, 1903.
94 PREISZ, Vergleichende Versuche über Menschen- und Rindertuberkulose. Ztschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, 1904, Bd. 6.
95 PRETTNER, Beitrag zur Rassenimmunität. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1900, Bd, 27, S. 110 u. 791.
96 Ders., Beitrag zur Uebertragungsfähigkeit der Menschentuberkulose auf Tiere. Ztschr. f. Tiermed., 1902, Bd. 6, S. 108.
97 Ders., Die Widerstandsfähigkeit der Büffel gegen die experimentelle Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31.
98 PUPIER, De l'unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose animale. Étude critique et expérimentale. Thèse de Lyon, 1903.
99 RAVENEL, Three cases of tuberculosis of the skin due to inoculation with the bovine tubercle bacillus. Proceed. of the Pathol. Soc. of Philadelphia, 1900, No. 3.
100 Ders., The comparative virulence of the tubercle bacillus from human and bovine sources. Lancet, 1901, 10 and 17 August.
101 Ders., The intercommunicability of human and bovine tuberculosis. University of Pennsylvania Med. Bull., 1902, No. 3.
102 Ders., Sur un cas de tuberculose de la peau survenue chez l'homme après une inoculation accidentelle de bacilles de la tuberculose bovine. Univ. of Pen. méd. Bull., 1902, Febr., vol. 14, No. 12. Ref. Rev. de la tuberculose, 1902, No. 2.
103 RAW, Human and bovine tuberculosis. Brit. med. Journ., 1904.
104 REPP, Transmission of tuberculosis through meat and milk. Amer. med., 1901. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, S. 537.

105 Ribbert, Ueber gleichzeitige primäre tuberkulöse Infektion durch Darm und Lunge. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 28.
106 Roemer, Tuberkelbazillenstämme. Beitr. z. exper. Ther., 1903, Heft 6.
107 Royal Commission appointed to inquire into the relations of human and animal tuberculosis. Interim Report. Eyre and Spottiswoode, London 1904.
108 Salmon, Relation of bovine tuberculosis to the public health. U. S. Department of Agriculture Bureau of animal industry Bull. Nr. 33. Washington 1901.
109 Ders., Recent investigations concerning the relation of human and bovine tuberculosis. The journ. of the Amer. med. assoc., 1902, vol. 39, p. 1571.
110 Ders., Relations of bovine tuberculosis to human tuberculosis. Teacher's Sanitary Bull., 1902, p. 71.
111 Ders., Bovine and human tuberculosis. Journ. of the Amer. med. Assoc., 1904, vol. 42, No. 11.
112 Ders., Reports on bovine tuberculosis and public health. U. S. Department of Agriculture Bureau of animal industry. Washington. Bull., 1904, No. 53.
113 Salmon & Smith, Tuberculosis. Special report on diseases of cattle. U. S. Department of Agriculture Bureau of animal industry. Washington 1904.
114 Schindler, Kasuistischer Beitrag zur Frage der Uebertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen. Prager med. Wochenschr., 1903, No. 52.
115 de Schweinitz & Schroeder, Some facts which show that the tuberculosis bacillus of human origin may cause tuberculosis in cattle and that the morphology and virulence of the tubercle bacilli from various sources are greatly influenced by their surroundings. I. internat. Tuberkulosekonferenz. Berlin 1902.
116 de Schweinitz & Dorset, Vorläufige chemische Untersuchung verschiedener Tuberkelbazillen. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33.
117 de Schweinitz, Dorset, Schroeder, Experiments concerning tuberculosis. Part II. The comparative virulence of human and bovine tubercle bacilli for some large animals. U. S. Department of Agriculture Bureau of animal industry. Bull., Nr. 52, Part II. Washington 1905.
118 Schottelius, Zur Kritik der Tuberkulosefrage II. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol., 1902, Bd. 33.
119 Ders., Versuche über Fütterungstuberkulose bei Rindern und Kälbern. Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 39.
120 Smith, A comparative study of bovine tubercle bacilli and of human bacilli from sputum. The Journ. of exper. med., 1898, vol. 3.
121 Ders., The relation between bovine and human tuberculosis. Med. News, 1902.
122 Ders., Studies in Mammalian Tubercle bacilli III. Description of a bovine bacillus from the human body. A culture test for distinguishing the human from the bovine type of bacilli. Transact. of the Assoc. of Amer. phys., 1903, vol. 18, p. 109.
123 Ders., A study of the tubercle bacilli isolated from three cases of tuberculosis of the mesenteric lymph nodes. The Amer. journ. of the med. scienc., 1904, p. 216.
124 Ders., The reaction curve of tubercle bacilli from different sources in bouillon containing different amounts of glycerine. The Journ. of Med. Research, 1905, May, vol. 13, No. 4.
125 Spronck & Hoefnagel, Transmission à l'homme, par inoculation accidentelle, de la tuberculose bovine, et réinoculation expérimentale au veau. Semaine méd., 1902, Nr. 42.
126 Stuurmann, Zur Identität der Menschen- und Rindertuberkulose. Inaug.-Diss. Leiden 1903.
127 Svensson & Stenstroem, Die Tuberkulose des Menschen und der Rinder. Ztschr. f. Tiermed., 1902, S. 289.
128 Szekely, Die Frage der Identität der menschlichen und Rindertuberkulose. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32 u. 34.
129 Thomassen, La tuberculose de l'homme est transmissible aux bovidés. Rec. de méd. vétér., 1901, p. 529. Transact. of the British Congress on Tuberculosis, 1901.
130 Tjaden, Rinder- und Menschentuberkulose. Deutsche Vierteljahrssch. f. öff. Gesundheitspfl., 1902, Bd. 34.
131 Transactions of the British Congress on Tuberculosis for the prevention of consumption. London, 1901, July 22 to 26.
132 Troje, Beitrag zur Frage der Identität der Rinder- und Menschentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 11.

133 Vagedes, Experimentelle Prüfung der Virulenz von Tuberkelbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1898, Bd. 28.
134 Veszprémi, Virulenzunterschiede verschiedener Tuberkelbazillenkulturen. Centr. f. Bakt., 1903, Bd. 33.
135 Virchow, Ueber Menschen- und Rindertuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 31.
136 Weber, Gegenwärtiger Stand der Forschung über die Beziehungen zwischen menschlicher und Tiertuberkulose. Bericht über die II. Versammlung der Tuberkuloseärzte. Berlin, 1904, 24.—26. Nov.
137 Ders., Resultate der neuesten Tuberkuloseforschung. Verhandl. der 9. Generalversammlung des deutschen Centralkomités zur Errichtung von Heilstätten für Lungenkranke, 9. Juni 1905.
138 Weber & Bofinger, Die Hühnertuberkulose, ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose und ihre Uebertragung auf Versuchstiere mit besonderer Berücksichtigung der Fütterungstuberkulose. Tuberkulosearbeiten a. d. kais. Ges.-Amt, 1904, Heft 1.
139 Westenhoeffer, Demonstration von Präparaten von positiver direkter Uebertragung menschlicher Tuberkulose auf das Rind. Sitzung der Berlin. med. Gesellschaft vom 18. März 1903. Berl. klin. Wochenschr., 1903, S. 332.
140 Ders., Ueber die Wege der tuberkulösen Infektion im kindlichen Körper. Ebd., 1904, Nr. 7.
141 Ders., Ueber Impftuberkulose. Charité-Annalen, 28. Jahrg., 1904, S. 711.
142 Wiener, Beitrag zur Uebertragbarkeit der Tuberkulose auf verschiedene Tierarten. Ztschr. f. das landwirtschaftl. Versuchsw. in Oesterr., 1903, S. 653.
143 Ders., Beitrag zur Uebertragbarkeit der Tuberkulose auf verschiedene Tierarten. Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 20.
144 Wolbach & Ernst, Observations on the Morphologie of bacillus tuberculosis from human and bovine sources. Studies of the Rockefeller Institute for medical research, 1904, vol. 2.
145 Wolff, Perlsucht und menschliche Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 32. Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 46.

B. Die Tuberkulose der Vögel.

Man hat bisher häufig den Begriff »Hühnertuberkulose« als gleichbedeutend mit »Vogeltuberkulose« gebraucht. Dies ist nach den neueren Untersuchungen nicht angängig, denn die Tuberkulose der Vögel beruht nicht immer auf Infektion mit Hühnertuberkulosebazillen, es kommen vielmehr auch die Bazillen des Typus humanus und bovinus in Betracht. Wie bereits S. 136 ausgeführt ist, sollen die Hühnertuberkulosebazillen als Bazillen des Typus gallinaceus bezeichnet werden.

Auch bei den Vögeln muss wie bei den Säugetieren für jede einzelne Art festgestellt werden, für welchen der genannten drei Typen von Tuberkelbazillen sie empfänglich ist.

Hühner sind, wie aus der Arbeit von Weber und Bofinger[8] in Uebereinstimmung mit den meisten früheren Angaben hervorgeht, empfänglich für die Bazillen des Typus gallinaceus, unempfänglich dagegen für die Bazillen des Typus humanus und bovinus.

Bei der spontanen Tuberkulose der Papageien konnten Weber & Bofinger in Bestätigung früherer Angaben französischer Forscher (Cadiot, Gilbert und Roger) Säugetiertuberkelbazillen, und zwar Bazillen des Typus humanus nachweisen. Die spontane Tuberkulose der Papageien kann aber nach Untersuchungen von Rabinowitsch[5] auch auf Infektion mit Bazillen des Typus gallinaceus beruhen. Im Experimente haben sich Papageien nach Versuchen des Verfassers auch für die Bazillen des Typus bovinus empfänglich gezeigt, und zwar erwiesen sich diese von den drei Typen am virulentesten für den Papagei.

Rabinowitsch, der tuberkulöse Vögel des zoologischen Gartens in

Berlin untersuchte, fand auch bei Raubvögeln, und zwar bei zwei Gauklern Säugetiertuberkelbazillen; ob es sich um Typus humanus oder bovinus handelte, ist nicht festgestellt.

Am häufigsten scheinen bei Vögeln nach unseren bisherigen Erfahrungen die Bazillen des Typus gallinaceus vorzukommen, sie finden sich vor allem bei unserem Hausgeflügel, außer bei Hühnern auch bei Tauben, Enten, Gänsen u. a.

Die Bazillen des Typus gallinaceus sind auf Grund kultureller und tierpathogener Eigenschaften (Impfversuch am Huhn und Meerschweinchen) leicht von den Bazillen des Typus humanus und bovinus zu trennen (vgl. hierzu Bd. II dieses Werkes S. 127).

Als Nährboden für die Züchtung der Bazillen des Typus gallinaceus eignet sich nach Weber und Bofinger am besten Glycerinserum, und zwar ist für die Bazillen dieses Typus im Gegensatze zu den Bazillen des Typus humanus und bovinus ein Zusatz von Glycerin (etwa 2%) notwendig, um gutes Wachstum zu erzielen.

Nach den Untersuchungen von Weber & Bofinger gelingt es mit Leichtigkeit, durch Verfütterung von verhältnismäßig kleinen Mengen (einer Glycerinserumkultur) von Bazillen des Typus gallinaceus Hühner zu infizieren. Auch unter natürlichen Verhältnissen erfolgt die Infektion der Hühner meist vom Darme aus, und zwar durch die mit dem Kote kranker Hühner ausgeschiedenen Tuberkelbazillen. So konnte auch Wolffhügel[10] in einem Falle durch Verfüttern bazillenhaltigen Kotes eines spontan tuberkulösen Huhnes ein gesundes Huhn infizieren.

Von Säugetieren sind nach Weber & Bofinger Kaninchen und Mäuse empfänglich für Bazillen des Typus gallinaceus; und zwar sind diese Tiere ebenfalls leicht vom Verdauungskanal aus zu infizieren.

Bemerkenswert ist bei Kaninchen das häufige Vorkommen von Tuberkulose der Gelenke und Sehnenscheiden nach subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Impfung mit Hühnertuberkulosebazillen.

Das Krankheitsbild der mit Bazillen des Typus gallinaceus infizierten Mäuse ist, wie auch Roemer[6] erwähnt, charakterisiert durch eine enorme Anhäufung von Bazillen im Mäusekörper, ohne dass dabei die geringste Giftwirkung oder eine stärkere Reaktion von seiten der Körpergewebe eintritt. Die Bazillen sind meist intracellulär gelagert. Häufig sind die Zellen vollständig mit Bazillen vollgestopft. Die Mäuse erliegen den Bazillen des Typus gallinaceus bei Infektion durch Fütterung nach etwa 1 Jahre, nach subkutaner Impfung mit einer Oese Reinkultur nach etwa 6 Monaten, nach intraperitonealer Verimpfung derselben Menge nach 2—4 Monaten.

Spontane auf Infektion mit Bazillen des Typus gallinaceus beruhende Tuberkulose hat de Jong[3] bei weißen Mäusen, Rabinowitsch[5] bei grauen Mäusen und Ratten gefunden.

Rabinowitsch untersuchte Mäuse und Ratten, aus tuberkuloseverseuchten Hühnerställen des zoologischen Gartens in Berlin. Unter 88 grauen Mäusen waren 16, von 41 grauen Ratten 5 mit Bazillen des Typus gallinaceus infiziert. Rabinowitsch spricht auf Grund dieses Befundes den Mäusen und Ratten eine wichtige Rolle für die Verbreitung der Hühnertuberkulose zu, eine Vermutung, die bereits Weber & Bofinger ausgesprochen hatten, denen es gelang durch Verfütterung von Mäusen, die mit Bazillen des Typus gallinaceus infiziert waren, Hühner krank zu machen.

Was das Verhalten des Meerschweinchens den Bazillen des Typus

gallinaceus gegenüber betrifft, so findet nach WEBER & BOFINGER auch im Meerschweinchenkörper eine Vermehrung der eingeführten Bazillen statt. Diese Vermehrung ist aber in den meisten Fällen eine beschränkte und führt zur Bildung lokaler Eiterherde: bei subkutaner Impfung unter die Bauchhaut an der Impfstelle und in den Leisten- bzw. Achseldrüsen, bei Verfütterung in den Darmfollikeln, Mesenterial- und Submaxillardrüsen. Die Krankheitsherde heilen in der Regel aus. Es kann aber auch selbst bei der Infektion durch Fütterung zu einer stärkeren Vermehrung der Bazillen an der Eintrittsstelle und sogar in den inneren Organen kommen. In diesem Falle gehen die Versuchstiere an der Giftwirkung der Hühnertuberkulosebazillen zu Grunde, niemals jedoch kommt es zur Entwicklung einer echten Tuberkulose.

Nach RABINOWITSCH sollen sich die Bazillen des Typus gallinaceus bei Verimpfung des Ausgangsmateriales (Organe tuberkulöser Vögel) für Meerschweinchen virulenter erweisen als in Reinkulturen. Vermutlich bezieht sich diese Angabe auf intraperitoneale Impfung. Auch Verfasser konnte bei diesem Impfmodus, und zwar bei Verimpfung einer Aufschwemmung von tuberkelbazillenreichen Hühnerorganen (Leber) Meerschweinchen unter dem Bilde einer Bauchfelltuberkulose töten. Meerschweinchen, die mit diesen Peritonealknötchen subkutan weiter geimpft wurden, blieben jedoch regelmäßig gesund, ein Beweis dafür, dass es sich nicht um echte Tuberkulose, sondern um eine auf Fremdkörper- und Giftwirkung beruhende Knötchenbildung handelte.

WEBER & BOFINGER konnten ferner aus den verkästen Mesenterialdrüsen eines 3 Monate alten Schweines, das sonst keine Zeichen von Tuberkulose aufwies, Bazillen des Typus gallinaceus züchten.

Im Gegensatz zu NOCARD (vgl. Bd. II, S. 129) und WIENER[9] gelang es WEBER & BOFINGER sowie RABINOWITSCH nicht, die Bazillen des Typus gallinaceus in solche des Typus humanus oder bovinus umzuwandeln. Die Bazillen des Typus gallinaceus hielten vielmehr bei den Passageversuchen von WEBER & BOFINGER ihre ursprünglichen pathogenen Eigenschaften fest, obwohl sie bis zu 2 Jahren im Säugetierkörper (Meerschweinchen, Kaninchen, Maus) verweilt hatten.

Litteratur.

1 CIPOLLINA, Geflügel- und Menschentuberkulose. La clin. med. Ital., 1903, Dec. Ref. Fortschr. d. Med., 1904, S. 618.

2 GRATIA, Des rapports existant entre les bacilles de la tuberculose des oiseaux et ceux de la tuberculose des mammifères. XIII. internationaler Kongress für Hygiene u. Demographie, Brüssel 1903.

3 DE JONG, La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne: le bacille de KOCH? Ebd.

4 MOORE, Tuberculosis in birds. Ref. Med. Record, 1904, p. 180.

5 RABINOWITSCH, Die Geflügeltuberkulose und ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 1675.

6 ROEMER, Tuberkelbazillenstämme. Beitr. z. exper. Therapie, 1903, Heft 6.

7 STERIOPULO, Zwei Fälle von Ziegeninfektion mit Hühnertuberkulose. Centralbl. f. Bakt., Ref., 1904, Bd. 34, S. 293.

8 WEBER & BOFINGER, Die Hühnertuberkulose, ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose und ihre Uebertragung auf Versuchstiere. Tuberkulosearbeiten a. d. kais. Ges.-Amt, 1904, Heft 1.

9 WIENER, Beitrag zur Uebertragbarkeit der Tuberkulose auf verschiedene Tierarten. Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 20, S. 581.

10 WOLFFHÜGEL, Mitteilungen über Geflügeltuberkulose. Monatsh. f. prakt. Tierheilkunde, Bd. 15.

C. Die Tuberkulose der Kaltblüter.

Auch in neuerer Zeit sind wieder Fälle von Erkrankung von Kaltblütern, beruhend auf Infektion mit säurefesten, zur Tuberkelbazillengruppe gehörenden Bazillen mitgeteilt worden.

FRIEDMANN[4–6] fand bei zwei Seewasserschildkröten (Chelone corticata) des Berliner Aquariums spontane »Lungentuberkulose«, und zwar zeigte die eine Schildkröte »Tuberkulose der ganzen rechten Lunge mit großer Kaverne«, die andere »Tuberkulose beider Lungen mit zahllosen miliaren Tuberkeln und größeren verkäsenden Herden«. Der von FRIEDMANN aus diesen beiden Fällen in Reinkultur gewonnene säurefeste Bacillus soll mit dem Fischtuberkulosebacillus nicht identisch sein, er soll sich von diesem letzteren dadurch unterscheiden, dass er sein Wachstumsoptimum bei 37° hat, und dass die bei 37° gewachsenen Kulturen von denjenigen der Säugetiertuberkulose nicht zu unterscheiden sind. Aus einem dritten Fall von Tuberkulose bei einer Schildkröte züchtete FRIEDMANN ein dem Fischtuberkulosebacillus ähnliches säurefestes Stäbchen.

Bei Schlangen sind, von SIBLEY[15], GIBBES & SHURLEY[7], SHATTOCK[11] und HANSEMANN[9] in krankhaft veränderten Gewebsteilen säurefeste Stäbchen gefunden worden. Leider sind aus keinem dieser Fälle Reinkulturen gewonnen worden.

KÜSTER[11] beschreibt eine spontane Tuberkulose der Frösche. und zwar fand er unter 200 Fröschen und 50 anderen Kaltblütern, die er untersuchte, bei drei Fröschen diese Erkrankung. Einer dieser Fälle ist auch von RUPPRECHT[13] beschrieben worden. Es handelte sich in allen Fällen um eine Erkrankung der Leber. Sie war mit multiplen bis zu gut erbsengroßen, im Innern eine weißliche rahmige Masse enthaltenden Knoten durchsetzt, in denen zahlreiche säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden konnten. Das Wachstumsoptimum der von KÜSTER gezüchteten Kulturen liegt bei 28°. Der Bacillus ist pathogen für Kaltblüter. Warmblüter können nach KÜSTER zwar an der Impfung zu Grunde gehen, ohne jedoch dabei einer bazillären Infektion im eigentlichen Sinne zu erliegen.

BERTARELLI stellte an Reptilien (Varanus varius) subkutane Impfversuche mit Reinkulturen von Bazillen der Hühner- und der Menschentuberkulose, ferner mit tuberkulösem Sputum an. Während die Impfungen mit Reinkulturen negativ ausfielen, soll die Impfung mit tuberkulösem Sputum bei einem Tiere ein positives Resultat ergeben haben.

FRIEDMANN, KÜSTER und BERTARELLI nehmen einen näheren Zusammenhang zwischen den von ihnen aus Kaltblütern gezüchteten säurefesten Stäbchen und den echten Tuberkelbazillen, eine Abschwächung bzw. Umwandlung der letzteren im Kaltblüterorganismus an.

Abgesehen von den älteren angeblich positiven Umwandlungsversuchen von BATAILLON, DUBARD und TERRE sowie von MOELLER (Bd. II dieses Handb., S. 130) liegt die Mitteilung von DIEUDONNÉ[12 u. 13] vor, dass es ihm gelungen sei, nach mehrfacher Passage der Säugetiertuberkelbazillen durch den Froschkörper eine Kultur säurefester Bazillen zu züchten, die dem Fischtuberkulosebacillus der Beschreibung nach sehr ähnlich waren.

Bereits von HERR, SION, MOREY [12], CORNET & MEYER (Bd. II, d. Handb. S. 130) ist die Vermutung ausgesprochen worden, dass die Autoren bei ihren angeblich positiven Umwandlungsversuchen säurefeste Stäbchen, die sich zufällig im Körper der Kaltblüter befanden, gezüchtet haben dürften, dass also von einer Umwandlung nicht die Rede sein könne.

Diese Vermutung ist durch die Untersuchungen von WEBER & TAUTE [18 u. 19] bestätigt worden. Sie konnten die sogenannten Kaltblütertuberkelbazillen nicht nur bei Fröschen, die mit echten Tuberkelbazillen geimpft waren, sondern auch bei Vorratsfröschen, die niemals zu einem Tuberkuloseversuch gedient hatten, endlich auch außerhalb des Tierkörpers, in Moos und Schlamm von Aquarien nachweisen. In neuester Zeit sind die Kaltblütertuberkulosebazillen von TAUTE auch aus dem Schlamme eines Teiches gezüchtet worden.

Im ganzen züchteten WEBER & TAUTE nach einem von ihnen näher beschriebenen Kulturverfahren aus Fröschen, Schlamm und Moos 36 Stämme derartiger säurefester Stäbchen. Hinsichtlich der Wachstumsgrenze nach oben, sowie hinsichtlich der Art des Wachstums zeigten die einzelnen Stämme Unterschiede, in bezug auf ihre pathogenen Eigenschaften Kaltblütern gegenüber und in ihrer Nichtpathogenität für Warmblüter stimmten sie jedoch alle miteinander überein.

WEBER & TAUTE sind der Ansicht, dass es sich bei den sogenannten Kaltblütertuberkulosebazillen um säurefeste Stäbchen handelt, die sich häufig im Körper der Kaltblüter finden, ohne ihn im geringsten zu schädigen. Ausnahmsweise können sie nach WEBER & TAUTE jedoch auch zu üppigem Wachstum im Kaltblüterorganismus gelangen, namentlich dann, wenn durch einen lokalen oder allgemeinen Krankheitsprozess die Widerstandskraft des Organismus herabgesetzt ist. Ob man die dadurch hervorgerufenen Veränderungen als tuberkulöse bezeichnen soll, mag dahingestellt bleiben, jedenfalls ist es aber nicht angängig, einen Zusammenhang dieser bei Kaltblütern vorkommenden Erkrankung mit der Tuberkulose des Menschen, der Säugetiere oder Vögel als erwiesen anzunehmen.

Litteratur.

1 BERTARELLI, Einige Untersuchungen über die Tuberkulose der Reptilien. Centr. f. Bakt., 1905, Bd. 38, S. 403.

2 DIEUDONNÉ, Ueber Anpassung der Säugetiertuberkelbazillen an den Kaltblüterorganismus. Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg, 1902, Nov.

3 Ders., Weitere Mitteilungen über die Anpassung der Säugetiertuberkelbazillen an Kaltblüter. Ebd., 1903.

4 FRIEDMANN, Spontane Lungentuberkulose bei Schildkröten und die Stellung des Tuberkelbazillus im System. Ztschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen, 1903, Bd. 4.

5 Ders., Der Schildkrötentuberkelbazillus, seine Züchtung, Biologie und Pathogenität. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 34, S. 647 und Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 26.

6 Ders., Spontane Lungentuberkulose mit großer Kaverne bei einer Wasserschildkröte (Chelone corticata). Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 2.

7 GIBBES & SHURLEY, Investigation into the etiology of phthisis. Amer. journ. of the med. scienc., 1890, Bd. 100, p. 151.

8 GOTTSTEIN, Das Verhalten des Tuberkelbazillus im Kaltblüterorganismus. Hyg. Rundschau, 1905, S. 281.

9 HANSEMANN, Ueber säurefeste Bazillen bei Python reticulatus. Centralbl. f. Bakt., 1903, I. Abt., Orig., Bd. 34, S. 212.

10 HERZOG, Die Abschwächung der Säugetiertuberkulosebazillen im Kaltblüterorganismus. Ebd., S. 535.

11 KÜSTER, Ueber Kaltblütertuberkulose. Münch. med. Wochenschr., 1905, S. 57.

[12] Morey, Tuberculose expérimentale de quelques poissons et de la grenouille. Thèse de Lyon, 1900.
[13] Rupprecht, Ueber säurefeste Bazillen nebst Beschreibung eines Falles von spontaner Froschtuberkulose. Inaug.-Diss., Freiburg i/Br., 1904.
[14] Shattock, Tuberculosis of oesophagus in a python. Transact. of the pathol. soc. of London, 1902, p. 430.
[15] Sibley, Ueber Tuberkulose bei Wierbeltieren. Virch. Arch., 1889, Bd. 116, S. 104. Brit. med. Journ., 1891, 3. Januar, p. 11. Transact. of the pathol. Soc. of London, 1892, p. 189 and 426.
[16] Steriopulo, Ueber die Beziehungen der Tuberkelbazillen der Warm- und Kaltblüter zueinander, sowie über die gegenseitigen Beziehungen dieser und einiger anderer säurefester Bazillen. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Ref., 1903, Bd. 33.
[17] Terre, Essai sur la tuberculose des vertébrés à sang froid. Dijon, 1902.
[18] Weber & Taute, Zur Frage der Umwandlung der Tuberkelbazillen im Kaltblüterorganismus. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 28.
[19] Dies., Die Kaltblütertuberkulose. Tuberkulosearbeiten a. d. kais. Ges.-Amt, 1905, Heft 3.

IV.

Lepra.

Von

Prof. V. Babes
in Bukarest.

Mit 1 Tafel.

Wenn wir es unternehmen, dem Artikel ARMANER HANSENS in diesem Handbuch eine Ergänzung folgen zu lassen, so ist dies weniger deshalb nötig geworden, weil in letzter Zeit mehrere neue die Lepra betreffende Thatsachen gefunden wurden, sondern weil es uns nützlich erscheint, neben den feststehenden Thatsachen, welche von HANSEN aufgenommen wurden auch verschiedene andere zum Teil nicht abgeschlossene Untersuchungen, sowie die hierbei angewendeten Methoden wiederzugeben, welche geeignet sind, unsere Kentnisse über die Krankheit zu bereichern oder neue Gesichtspunkte für die Erforschung derselben zu eröffnen. Zunächst erscheint es nötig, näher in die Morphologie und Biologie des Bacillus sowie in die pathologische Anatomie der Lepra einzugehen, und wollen wir auch in kurzem über neuere Erfahrungen, die Spezifizität der Krankheit und deren Produkte betreffend, berichten.

I. Der Leprabacillus.

In Bezug der Entdeckung des Bacillus sowie der ersten Methoden zu dessen Darstellung verweisen wir auf die Arbeit HANSENS und wollen hier nur in die Färbung desselben sowie in dessen feinere Struktur näher eingehen.

1. Morphologie des Leprabacillus.

Es ist schwierig, im frischen Präparate die Leprabazillen als solche zu erkennen, indem sich hier dieselben gewöhnlich als glänzende, manchmal etwas gelblich gefärbte zusammengebackene Bazillenmassen darstellen, so dass es als eine außergewöhnliche Leistung betrachtet werden muss, dass HANSEN dieselben schon zu Anfang der 70er Jahre mittels der damals noch ziemlich unvollkommenen Mikroskope feststellen konnte. Allerdings spricht dieser Forscher von lebhaften Bewegungen derselben, welche in der Folge nicht nachgewiesen werden konnten, indem nun auch HANSEN erkannte, dass es sich um BROWNsche Mole-

kularbewegung gehandelt hatte. Anfangs hatte Hansen bloß die von Virchow beschriebenen Leprazellen gesehen, doch überzeugte er sich bald davon, dass in denselben kleine Stäbchen sitzen. Neisser studierte die Bazillen und ihr Verhältnis zum Gewebe an gefärbten Schnittpräparaten der Haut, der Leber, der Milz des Hodens, der Lymphdrüsen und der Hornhaut und fand hier überall ungeheure Mengen von Stäbchen, welche er mit denen der Kochschen Mäuseseptikämie vergleicht. Sowohl in Trockenpräparaten als auch in Schnitten gelingt es oft, namentlich in frischem Material, die Bazillen mittels einfachen Anilinfarben darzustellen. Die viel ventilierte Streitfrage, ob dieselben mittels Methylenblau färbbar sind, kann dahin beantwortet werden, dass der Leprabacillus zunächst von Koch mittels dieses Farbstoffes in alkalischer Lösung gefärbt wurde, ebenso wie der Tuberkelbacillus. Ich selbst konnte frische Präparate mittels intensiver Behandlung ganz gut färben, besonders nach Zusatz von Alkalien. Mittels polychromem Methylenblau gelingt es, nicht nur den Bacillus, sondern auch metachromatische Körner in den Bazillen darzustellen. Namentlich hier erkennt man neben der dunkelblauen Körnung die Dicke des Bacillus nicht überschreitende oder aber größere Kugeln am Ende oder in der Mitte des Bacillus, welche schwärzlich oder dunkelviolett, also metachromatisch gefärbt erscheinen; auch in Schnitten erscheinen die Bazillen metachromatisch gefärbt. Trockenpräparate sind leichter zu färben und sind resistenter als Oelpräparate, doch können erstere die Strukturbilder der Bazillen verändern und die Bazillen mehr körnig erscheinen lassen, besonders aber das Verhältnis derselben zu den Zellen zerstören, während sich namentlich bei Einschluss in feuchte Medien, wie essigsaueres Kali, bei welchem der schädlich wirkende Alkohol, sowie Oele vermieden werden, die Bazillen sehr wenig verändern, dieselben auch größer erscheinen als bei Trocken- oder Oelmethoden.

Ueberhaupt ist es angezeigt, zu Strukturstudien frische Sekrete oder frischen Gewebssaft zu verwenden, in welchen man noch zur größeren Sicherheit die Färbung mittels eines einfachen, wässerigen Farbstoffes, wie Rubin oder Methylviolett, z. B. unter dem Mikroskop vornehmen und verfolgen kann.

In solchen Präparaten erkennt man nun ganz deutlich, dass wir es mit Stäbchen von etwa 4—6 μ Länge und 0,35—0,45 μ Breite zu thun haben. Dieselben sind im Mittel so groß wie Tuberkelbazillen, aber sowohl in ihrer Länge als in ihrer Breite weniger variabel als die Tuberkelbazillen. In frischen Herden ist der Bacillus gewöhnlich länger als in älteren.

Der Leprabacillus ist gerader, starrer und, wie schon Koch bemerkt, an den Enden etwas zugespitzt, aber durchaus nicht immer. (Tafel V, Fig. 1.) Oft, namentlich in frischen Knoten, ist derselbe im Gegenteil an den Enden etwas keulenförmig gequollen und infolgedessen ein wenig an den Diphtheriebacillus erinnernd. Junge Bazillen sind mehr homogen, ältere mehr körnig, ähnlich wie die Tuberkelbazillen. Die Körnung wird wie bei vielen anderen Bakterien deutlicher bei Anwendung von Erhitzung und Eintrocknen der Bazillen.

Wie erwähnt, gelingt es manchmal, mittels Methylenblau (Fig. 1 c) oder Methylenblau-Vesuvin oder auch mit Safranin-Anilin und nachfolgender Jodbehandlung, außer diesen Körnern, neben welchen öfters noch die ungefärbte Bazillenkontur zu erkennen ist, wirklich metachromatische (Babes-Ernstsche) Körperchen (1—3) in einem Bacillus zu

entdecken (Neisser, Babes). Bekanntlich kann man die Bazillen auch mit Ueberosmiumsäure dunkel tingieren und werden hierdurch besonders gewisse Körperchen dunkel gefärbt (Neisser, Unna), doch ist es fraglich, ob diese Schwarzfärbung immer Fett oder Wachs bedeutet.

Bei unserer Safranin-Anilinfärbung wird der Bacillus ebenfalls gut tingiert (Fig. 1*a*), öfters mit rundlichen Lücken und am Ende und oft auch in der Mitte desselben mit sich dunkler gefärbten Kügelchen, welche oft den Durchmesser des Bacillus weit übertreffen; dieselben erscheinen mittels Safranin mehr bräunlichrot gefärbt. Ueberhaupt ist Safranin-Anilin, welches den Tuberkelbacillus nur schwach färbt, eine den Leprabacillus sehr gut färbende, wenn auch nicht sehr haltbare Substanz, namentlich wenn die Schnitte hierauf mit Jodkaliumlösung und Alkohol entfärbt und dann mit Methylenblau nachgefärbt werden. Hier erkennt man sehr deutlich, dass man es keineswegs mit Kokkenketten, sondern mit blass gefärbten Bazillen zu thun hat, welche an den Enden, in der Mitte oder bei längeren Individuen auch in größerer Anzahl dunkel gekörnt sind. Mittels dieser einfachen Methode werden auch die kolbigen Enden gewisser Bazillen deutlich rot gefärbt. Ich muss hier bemerken, dass ich schon im Jahre 1886 (Les Bactéries) jene intensive Doppelfärbung angewendet habe, mit welcher die Tuberkelbazillen in alten Kulturen und auch viele Bazillen in den Leprakolonien blassblau gefärbt werden, während sich andere Bazillen sowie die Körner rot färben, indem die blau gefärbten Anteile und Stäbchen als mehr oder minder degeneriert zu bezeichnen sind.

Namentlich bei der Färbung von Leprabazillen kommt es vor, dass, wenn man den Schnitt energisch entfärbt, ein Teil der Bazillen zunächst entfärbt wird und sich dann in der Kontrastfarbe tingiert. So bekommt man dann die von Unna beschriebenen Bilder von roten und blauen Bazillen. Dieselben beweisen aber noch nicht, dass die blauen Bazillen abgestorben sind und die Gloëa der Leprakolonien bilden. Auch wäre es durchaus unrichtig, anzunehmen, dass alle toten Lepra- und Tuberkelbazillen die Ehrlichsche Färbung nicht annehmen. Dieselben färben sich nur dann nicht mehr nach Ehrlich, wenn — wie ich dies nachgewiesen habe — die rot färbbare wachsähnliche Substanz ausgezogen wurde und bloß die blau färbbare Substanz, welche auch bei der Kapselbildung des Bacillus eine Rolle spielt, übrig bleibt.

Die erwähnten hellen und zum Teil glänzenden Stellen im Bacillus werden von den meisten Forschern als Sporen betrachtet, obwohl meiner Erfahrung nach ihre Sporennatur durch nichts bewiesen werden kann. Es verdient bemerkt zu werden, dass die Bazillen namentlich dort, wo dieselben isoliert in Zellen, namentlich in Nervenzellen sitzen, oft Diplobakterien vortäuschen, bei stärkerer Vergrößerung erkennt man aber, dass es sich um ovale sporenähnliche Gebilde handle, an deren Polen die rundlichen farbenbeständigen Anteile des Bacillus sitzen, ähnlich wie die chromatische Substanz beim Bacillus der Hühnercholera. (Fig. 7*b*.)

Außer diesen Bestandteilen haben die meisten Forscher an den Leprabazillen noch Kapseln beschrieben, welche den Bacillus umgeben und rundlich begrenzt sind. Die Hüllen sind manchmal schon in Trockenpräparaten zu sehen, doch dürfen dieselben nicht mit der Lücke verwechselt werden, welche sich hier oft um den Bacillus wohl durch Retraktion bildet. Die bedeutendere Dicke des Bacillus bei Anwendung von Beizen lässt auch auf die Gegenwart einer Kapsel schließen. Jeden-

falls findet sich in der Umgebung der Bazillen und namentlich in Bazillenhaufen eine homogene Substanz, welche sich ähnlich, nur schwächer färbt, wie die Bazillen selbst. Dieselbe, welche von Unna früher als Bazillenschleim bezeichnet wurde, jetzt aber als abgestorbene Bazillen, bäckt die Bazillen zu zigarrenpaketähnlichen, später kleinen rundlichen Kolonien zusammen, welche um so mehr Zellen vortäuschen können, als dieselben eine blasse, scharf umschriebene Peripherie sowie Lücken enthalten, öfters von der Größe von Leukocytenkernen, die mit ähnlichem Schleim oder Kapselmasse erfüllt sind. (Fig. 8 x.) Später schwinden in diesen eigentümlichen Leprakugeln die Bazillen immer mehr, nachdem sie sich zuerst fragmentieren und körnig zerfallen, so dass die Kolonie endlich nur noch aus färbbaren Körnchen und blassgefärbter Grundsubstanz besteht. Dass es sich nicht um einen Bazillenschleim, sondern um Anteile des entarteten Bacillus handelt, ist um so wahrscheinlicher, da ich ja auch bei derartigen Bildungen anderer Bazillen nachgewiesen habe, dass es sich hierbei um eine Substanz handelt, innerhalb welcher der durch die Kapsel eingeschlossene Bacillus allmählich degeneriert, während die Kapselsubstanz anschwillt und verschmilzt. Dieser Auffassung gegenüber scheint mir jene Unnas weniger den Befunden entsprechend.

Die Kolonien sind im Gewebe scharf begrenzt und liegen in Hohlräumen, indem zwischen Kolonie und Gewebe gewöhnlich noch ein freier Raum übrig bleibt, welcher wohl auf Retraktion des Protoplasma oder der Kugeln zurückgeführt werden darf. Ob sich solche Kolonien auch aus bazillenhaltigen Leukocyten bilden können, ist mir nicht klar geworden. Jedenfalls teile ich nicht die Meinung Hansens, dass die Gloëa aus entarteten Zellen entstände, und dass die Lücken derselben die Stelle der Kerne bezeichnen. Oefter kann man eben die Entwicklung derselben aus kleinen Bazillenbündeln gut verfolgen, so dass dieselben sicherlich auf diese Weise entstehen.

Obwohl es auch mir gleichwie Hansen und Neisser öfters geschienen hat, als ob frische freie Leprabazillen Eigenbewegung besäßen, kann ich mich doch um so weniger affirmativ aussprechen, als mir Geißelfärbung an den Bazillen nicht gelungen ist.

Schon im Jahre 1883 habe ich Verzweigungen an den Leprabazillen abgebildet. Dieselben sind nur kurz, gehen in mehr oder minder großem Winkel, manchmal doldenförmig von einem etwas dickeren, oft körnigen Stamme ab, sie finden sich öfters im Innern von Zellen und enden mit kolbigen Anschwellungen. Später konnte ich noch beobachten, dass manchmal die Bazillen sich mehrfach verzweigen und an den Enden der Verzweigungen manchmal umgekehrt birnenförmige Gebilde tragen, welche sich an der Peripherie wie Leprabazillen färben, im Innern aber ungefärbt, glänzend, wie Sporen erscheinen.

Manchmal erkennt man in rundlichen Gebilden (abgestorbenen Zellen oder verblassten Kolonien) Bazillen teils mit sporenähnlichen, umgekehrt birnenförmigen oder ovalen glänzenden Gebilden.

Es erscheint mir wahrscheinlich, dass diesen vermöge ihrer Form und ihres Sitzes augenfälligen Gebilden irgend eine wesentliche Rolle zukomme, jedenfalls entsprächen dieselben eher unserer Vorstellung von Dauersporen, als die Lücken im Innern mancher Bazillen. Gegen die Sporennatur jener Gebilde würde hingegen das seltene Vorkommen derselben sprechen. Außer der säurebeständigen, der metachromatischen

und der ungefärbten Substanz enthalten die Bazillen noch einfache chromatische Substanzen, und zwar in derselben Anordnung, wie ich dies bei alten Kulturen des Tuberkelbacillus in abgestorbenen Bazillen beschrieben habe (Les Bactéries 1886).

Wir haben gesehen, dass die Leprabazillen eine Substanz erzeugen, welche auch selbständig größere oder kleinere Kugeln, Hüllen, oder ein Bindematerial der Bazillen bildet und auch gewisse Zellen und Gewebe in größerer oder geringerer Verdünnung durchtränkt.

Was diesen säurebeständigen Anteil betrifft, so ist derselbe wohl gleichbedeutend mit der von Koch aus den Tuberkelbazillen ausgezogenen wachsartigen Substanz, welcher den wesentlichen Bestandteil des neuen Tuberkulins darstellt. Diese Substanz bietet aber offenbar unter gewissen Umständen dichtere, besser gefärbte Massen, kleine und kleinste Kügelchen oder Tröpfchen, welche ebenso intensiv gefärbt werden wie die Bazillen selbst. Auf diese Weise erklären sich wohl am besten die von mir bei Tuberkulose, besonders aber bei Lepra in den Schweiß- und Talgdrüsen, im Hoden, im Nervensystem u. s. w. gefundenen säurefesten Gebilde (l. c.). Derartige Kugeln sind in Fig. 9 (*h*) im Knochenmarke dargestellt. Vielleicht sind die eigentümlichen resistenten Körner, welche bei gewissen Fällen von Lepra in der Umgebung des Kernkörperchens der Nervenzellen des Rückenmarks auftreten, auch hierher zu zählen.

2. Biologie des Leprabacillus.

Weder durch Kulturversuche noch durch Impfungen an Tieren konnten bisher eindeutige positive Resultate erzielt werden. Es ist wahrscheinlich, dass viele Leprabazillen im Gewebe abgestorben sind. Aber die Gegenwart von Bazillen, welche keinerlei Zeichen von Zerfall zeigen, namentlich in jungen Herden und in jungen Zellen oder an der Peripherie alter Herde, sowie in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark, spricht für die Gegenwart lebender Bazillen, deren Lebens- und Vermehrungsbedingungen aber an ganz bestimmte, eng begrenzte Bedingungen gebunden sein dürften.

a) Kulturversuche. Bordoni-Uffreduzzi beschrieb im Jahre 1887 einen Fall von Lepra, in welchem er einen säurebeständigen Bacillus aus dem Knochenmarke gezüchtet hat. Derselbe wächst langsam auf Blutserum, später etwas schneller auf Agar-Agar, indem er sich genau so färbt wie der Leprabacillus, doch an den Enden kleine Kolben bildet.

Nachdem ich im Jahre 1888 die den Diphtheriebazillen ähnlichen Bakterien als eine Gruppe zusammengehöriger Bakterien (Diphtherideen) beschrieben habe, konnte ich im Jahre 1889 (Februarheft der Zeitschrift für Hygiene) auch hierzu gehörige Bazillen aus den Organen und Knoten bei Lepra züchten. In drei Leprafällen fanden sich in verschiedenen Organen entweder in Reinkultur oder mit Eiterbakterien assoziiert diphtherieähnliche Bazillen (Diphtherideen), welche auf Glycerinserum auch Glycerinagar, bei Körpertemperatur identische Kolonien etwa 8 Tage nach der Impfung bilden, während auf einfachem Agar nur selten Kolonien aufgingen und Gelatine- und Kartoffelnährböden steril blieben. Die Kolonien (I) sind jenen des Diphtheriebacillus ähnlich, doch gewöhnlich reichlicher. Namentlich auf Glycerinserum erscheinen weißlichgelbe erhabene, glänzende, von einer feinen durch-

scheinenden gezackten Zone umgebene Plaques von leicht aromatischem Geruch. Die Kolonien .entwickeln sich reichlich in der Tiefe des Glycerinagars. Neben diesen Kolonien erscheinen auch besonders auf serumhaltigen Nährböden später viel kleinere und durchscheinendere (II, welche unter dem Mikroskope aus ähnlichen, doch kleineren und resistenteren Bazillen bestehen wie die großen Kolonien. Die ersteren Bakterien (Fig. 2 *a*) sind den Diphtheriebazillen ähnlich, etwa 0,3 μ dick und in frischen Kulturen etwa 1 μ lang, etwas gebogen, an den Extremitäten hantelförmig verdickt. Sie färben sich mittels Methylenblau schwächer als jene der Diphtherie und enthalten häufig chromatische Körner, häufig sind sie von einer ovalen Kapsel umgeben. In älteren Kolonien findet man neben sehr blassen Bazillen andere besser gefärbte, dickere (0,5—1 μ) mit stark gefärbten Kolben und oft die Tendenz zu scheibenförmiger Segmentierung zeigend, mittels der Ehrlichschen Methode bleiben gewöhnlich bloß Kolben und Körner gefärbt. Für Mäuse, Kaninchen, Meerschweinchen, Hühner, Ziegen und Affen sind die Bazillen nicht pathogen. Die ersten vom Lepragewebe ausgehenden Kulturen sind schwerer zu erzielen als die folgenden. Man kann also besonders zwei Arten von Diphtherideen bei Lepra unterscheiden, namentlich eine Art (Bacillus II, Fig. 2 *b*), welche viel wählerischer in betreff des Nährsäurebodens ist, viel langsamer wächst, aus kleineren und lepraähnlichen Bazillen besteht, welche resistenter sind als die erstbeschriebene. Diese Art schien aber in die erstere überzugehen. Trotz der Aehnlichkeit dieser Bazillen mit den von Bordoni-Uffreduzzi gezüchteten, müssen wir dieselben doch als verschieden betrachten, besonders nachdem dieselben schneller und reichlicher auf verschiedenen Substanzen wachsen, von Anfang an sich nach Ehrlich gewöhnlich nur teilweise und später oft gar nicht mehr färben. In dieser Mitteilung (Cornil-Babes, Les Bactéries 1890) sprach ich mich sehr vorsichtig über die Bedeutung meines Befundes aus, indem ich die Frage offen ließ, ob es sich in der That um die Kultur des Leprabacillus gehandelt hatte, welcher die Eigenschaft, sich nach Ehrlich zu färben infolge künstlicher Kultur eingebüßt haben könnte.

Levy, Czaplewski, Spronck, Kedrowski u. a. haben später dieselben Bazillen bei Lepra gezüchtet, und sind namentlich die Angaben des letzteren Autors ausführlicher. Derselbe erzielte seine Kultur auf Agar mit Placentaextrakt, schon nach 14 Stunden geht hier eine Kultur resistenter Bazillen auf, indem bei weiteren Uebertragungen bloß hyperchromatische Körner als resistent befunden werden. Der Bacillus selbst zeigt manchmal aktinomycesähnliche Form und Anordnung und ist nach Kedrowski beweglich. Auf Agar, mit gekochtem Eigelb und Blutserum, wächst der Bacillus sehr kurz diplokokkenähnlich. Auf Glycerinagar ist die Kultur der von mir beschriebenen ähnlich.

In der Folge konnte ich mich noch wiederholt von der Möglichkeit der Züchtung von Bazillen der Diphtheriegruppe aus Lepraknoten und Organen überzeugen, wobei ich aber wieder bemerken konnte, dass in vielen Fällen die Kulturen immer leicht aufgingen, während in einigen Fällen in denselben Substanzen die Bazillen schwer oder überhaupt nicht gezüchtet werden konnten. Auch muss ich wiederholen, dass ich wieder zwei verschiedene Formen von Diphtherideenkolonien unterscheiden konnte, wie dies aus meiner obigen Beschreibung ersichtlich ist. Besonders interessant erscheint mir der Bacillus II, welcher oft zunächst bloß auf menschlichem Serum-Glycerinagar viel schwerer und viel langsamer

wächst als Bazillus I, sich besser nach Ehrlich färbt, in der Kondensationsflüssigkeit rundliche Körner bildet und sich nur ausnahmsweise auf künstliche Nährböden übertragen lässt. Trotz der Aehnlichkeit der Form der beiden Bazillen scheint es sich doch um verschiedene Diphtherideen zu handeln. Oefter werden beide Formen zusammen gefunden.

Bordoni-Uffreduzzi hat vielleicht denselben Bacillus vor sich gehabt, doch behauptet dieser Autor, dass sich die Bazillen leicht übertragen lassen, nach Ehrlich färben, nicht aber mittels Methylenblau, was nicht nach meinem Befinden übereinstimmt und es nicht ermöglicht, denselben mit unserem zu identifizieren. Auch Czaplewski behauptet, dass sich der von ihm gezüchtete Bacillus nach Ehrlich färbt, obwohl er zugibt, dass er das Verfahren ändern muss, um den Bacillus zu färben, mit anderen Worten, dass die Ehrlichsche oder Zielsche Methode die Bazillen nicht färbt. Es bleibt demnach bei meiner ursprünglichen Angabe, dass gewöhnlich bloß säurebeständige Körperchen oder Kolben öfters der Entfärbung nach Ehrlich widerstehen, was übrigens auch für manche andere Diphtherideen oder denselben nahestehende säurefeste Bazillen oder Streptotricheen zutrifft.

Ueber die mir im Original nicht bekannten Arbeiten Campanas und Gianturcos, welche angeben, den Bacillus Bordoni-Uffreduzzi gezüchtet zu haben, kann ich mich nicht aussprechen.

Die durch Spronck konstatierte Agglutination dieser Bazillen durch Blutserum Lepröser kann aus zwei Gründen nicht als beweisend für die Spezifizität unseres Bacillus erachtet werden:

1. findet diese Erscheinung nur bei Anwendung des Blutserums gewisser Leprafälle statt, während das Serum anderer Lepröser die Bazillen nicht in größerer Verdünnung zu agglutinieren vermag, als das Serum vieler nicht lepröser Personen:

2. beweist das Agglutinationsvermögen nur, dass der Organismus, dessen Blut agglutiniert, durch das betreffende Bacterium beeinflusst ist.

Nachdem ich nun nachgewiesen habe, dass diese Diphtherideen in der That bei Lepra häufig und oft in vielen Organen verbreitet vorkommen, ist es wohl nicht zu bezweifeln, dass dieselben den Organismus beeinflussen konnten, so dass hierdurch die Agglutination des Bacillus durch das Serum vieler Lepröser genügend erklärt wird, ohne einen weiteren Beweis für die Spezifizität desselben zu liefern.

Die Diphtherideen. Wir müssen uns noch die Thatsache vor Augen halten, dass die zur Gruppe des Diphtheriebacillus gehörigen Formen sehr verschieden und in der Natur sehr verbreitet sind und nicht nur auf normalen Schleimhäuten, sondern in verschiedenen Entzündungen und Geschwüren, besonders der Haut und der Schleimhäute, selten dann auch bei verschiedenen Zerstörungsprozessen, so bei Gangrän und käsigem Zerfall, sehr häufig gefunden werden, und dass sie überhaupt sehr häufig Bakterienassoziationen verschiedener infektiöser Prozesse darstellen. Hier sei noch bemerkt, dass v. Hoffmann im Jahre 1888 einen Pseudodiphtheriebacillus beschrieb, während ich selbst schon im Jahre 1886 verschiedene derartige Bazillen beschrieben habe, welche sich vom Diphtheriebacillus unterscheiden (Babes, Société d'anatomie 1886. Progrès méd. 1886, 20 février), und welche, wie ich im Jahre 1888 feststellte, in eine bestimmte Gruppe von Kolben und Scheiben bildenden Bazillen gehören.

Später wurden dann lange und kurze Pseudodiphtheriebazillen unterschieden, deren Merkmale übrigens ungenügend beschrieben sind.

Jedenfalls ist die wissenschaftliche Untersuchung der verschiedenen Diphtherideen noch nicht genügend durchgeführt; so viel scheint aber festzustehen, dass hierbei nicht so sehr die Form und Größe der Kolben, die Färbbarkeit, die Bildung der metachromatischen Körperchen, der Verzweigungen, die Verschiedenheit der Kultur auf verschiedenen Substanzen, sowie die biologischen Verhältnisse für sich, sondern die gesamten morphologischen und biologischen Verhältnisse in Betracht gezogen werden müssen.

Einstweilen ist bloß der wirkliche Diphtheriebacillus, eine Diphtheridee des normalen Konjunktivalsackes, dann die von mir, von Hoffmann, Löffler und Roux untersuchte Diphtheridee, der sogenannte Xerosebacillus, die bei Lepra gefundene Diphtheridee, jene der Pseudotuberkulose der Mäuse und Schafe, jene von mir bei Lungengangrän und bei Pemphigus malignus gefundene genauer studiert worden, wobei aber bemerkt werden muss, dass der Pseudodiphtheriebacillus von Hoffmann und von Roux als eine abgeschwächte Varietät des Diphtheriebacillus betrachtet wird, und dass es bisher nicht gelungen ist den Xerosebacillus oder jenen des Konjunktivalsackes sowie die von mir und anderen bei zahlreichen entzündlichen, geschwürigen oder gangränösen Prozessen besonders an Haut und Schleimhäuten gefundenen scharf zu unterscheiden. Sicher zu unterscheiden wären die von Neisser und Scheiber beschriebenen beweglichen Formen, die von mir beschriebene Gelatine verflüssigende Form, der eigentümliche pathogene Pseudotuberkulosebacillus, der von Bolton unvollkommen beschriebene Erdbacillus, welcher Abscesse bei Versuchstieren verursacht, sowie der Bacillus der Pyelonephritis der Rinder.

Wir besitzen einstweilen kein entscheidendes Merkmal, um die bei Lepra gefundene Diphtheriedee von anderwärts bei geschwürigen oder nekrotischen Prozessen gefundenen zu unterscheiden, namentlich von solchen, welche sich anfangs langsam, später aber reichlich entwickeln, ziemlich große Kolben bilden und einigermaßen säurebeständige Anteile besitzen.

Bedeutung der Befunde. Ich glaube demnach, dass es bisher niemandem gelungen ist, den Leprabacillus einwandfrei zu kultivieren. Allerdings behaupten verschiedene Autoren, denselben ausnahmsweise gezüchtet zu haben, und schickten mir verschiedene Forscher selbst Kulturen, in welchen verschiedene Bakterien gefunden wurden, welche sich aber nicht als säurebeständig erwiesen. Nun haben eine große Anzahl von Autoren, unter anderen auch ich selbst, in zahlreichen Fällen von Lepra zahllose Kulturversuche auf den von Bordoni und von anderen angegebenen Kulturmedien angestellt, ohne einen dem Leprabacillus ähnlichen säurebeständigen Bacillus zu erzielen. Höchstens gelang es mir, manchmal in den ersten Kulturen säurefeste Bazillen zu gewinnen, nicht aber solche, welche sich mehrere Generationen hindurch unter Beibehaltung dieser Eigenschaft fortzüchten ließen.

Es ist demnach wahrscheinlicher, anzunehmen, dass der Befund Bordonis ein zufälliger und nicht mit der Lepra zusammenhängender war, als vorauszusetzen, dass die zahlreichen Autoren, welche bei Lepra diesen Befund nicht erheben konnten, die so einfache Methode nicht beherrschen sollten.

Während demnach die Befunde von Bazillen, welche sich in fortgesetzten Kulturen auf erstarrtem Blutserum genau so färben wie die Leprabazillen, sich auf ein bis zwei Versuche beschränken, haben die

meisten Lepraforscher fast in allen zahlreichen untersuchten Fällen beim Lebenden sowie in frischen Organen (das Knochenmark, aus welchem Herr BORDONI seinen Bacillus züchtete, war 24 Stunden nach dem Tode untersucht worden) Bazillen züchten können, welche den Diphtheriebazillen ähnlich, sich auch unter gewissen Umständen schwach und teilweise nach EHRLICH und ZIEHL färben, ohne aber nur im entferntesten in dieser Beziehung den Vergleich mit dem Leprabacillus auszuhalten. Auch können dieselben mit Methylenblau gefärbt werden.

Was die Bedeutung meines Bacillus anbelangt, so wird derselbe bei Lepra häufig gefunden und es sollte namentlich die eine Diphtheridee, welche sich häufig bei Lepra am lebenden und toten Material findet, auf gewissen Nährböden, namentlich auf Ascitesserum, Glycerinagar oder auf Lecithinserum und Agar, und in den ersten Kulturen sehr langsam aufgeht, oft resistent gegenüber der Entfärbung erweist und sich auch sonst dem Leprabacillus einigermaßen ähnlich verhält, näher ins Auge gefasst werden, während allerdings oft bei Lepra andere Diphtherideen gefunden werden, deren Zusammenhang mit der Lepra kaum in Frage kommt. Dieselben wachsen schneller und reichlicher, sind größer, mit großen Kolben und werden mittels der EHRLICHschen Methode fast schwach gefärbt wie die Diphtheriebazillen oder die sog. Pseudodiphtheriebazillen.

Neuere Versuche, den Leprabacillus zu kultivieren, brachten zum größten Teil eine Bestätigung meiner Befunde; allerdings versuchten verschiedene Autoren verschiedene Nährböden, auf welchen die Bazillen sich verschieden verhalten. Besonders die Angaben KARLINSKIS, welcher die von mir in manchen Fällen, namentlich in den Lungen und in älteren Kulturen gefundene aktinomyces- und streptotricheenähnliche Form und Anordnung des Bacillus betont, sollen hier erwähnt werden. Derselbe verschaffte sich zunächst einen Nährboden von Blaseninhalt, welcher durch Auflegen von Emplastr. euphorb. auf die Haut Lepröser gewonnen wurde. Die Flüssigkeit wurde dann mit Emulsion aus reinen Lepraknoten besät und entwickelten sich hier bei 38° nach 6—8 Tagen Niederschläge, welche nach 14 Tagen mohnkorngroße Körner aufwiesen. Die Kulturen gehen bloß im eigenen Serum der Leprakranken auf. In der That entwickelten sich auch meine Kulturen im Serum in ähnlicher Weise, ohne dass ich aber Serum von Leprösen verwendet hätte. Die Bazillen entsprechen dem von mir beschriebenen Bacillus II; es sind kolbige unregelmäßige Stäbchen, welche zunächst ziemlich säurefest sind, diese Eigenschaft aber in weiteren Uebertragungen schnell verlieren, dieselben sind unbeweglich und für Laboratoriumstiere nicht pathogen.

DEYCKE PASCHA berichtet ebenfalls über Leprakulturen, welche derart gewonnen wurden, dass Lepraknötchen »steril« exstirpiert und in physiologischer Cl Na-Lösung bei Bruttemperatur gehalten wurden. Nach 14 Tagen frühestens entwickelte sich in wenigen Röhren eine pilzdrüsenähnliche Reinkultur eines Streptothrix mit verzweigten Fäden. Die Kultur entsteht entweder kaum sichtbar an der Oberfläche der Knötchen, oder aber zerfallen dieselben und entstehen aus den Bröckeln die Pilzdrusen. Die Weiterzüchtung gelang leicht auf Agar oder besser auf Gehirnagar, indem nach 3—4 Tagen kleine strahlige Kolonien mit zentralem Kern sich bildeten; auch in Bouillon entwickeln sich Pilzdrusen, welche sich am Boden des Röhrchens sammeln, indem die Bouillon klar bleibt. Der Mikrobe ist unbeweglich, Gram-positiv, besonders in jungen Kulturen säurebeständig und nicht pathogen. Injektionen von

Bouillonkulturen von 6 Wochen verursachten angeblich Besserung der Leprasymptome. Nachdem viele Streptotricheen, wenigstens zum Teil, säurebeständig sind, und nachdem die Kulturen bei Ueberimpfung so schnell auf den verschiedensten Nährböden aufgehen, ist es wohl kaum fraglich, dass es sich nicht um den Leprabacillus handelt, sondern um eine Streptothrixart, welche an den Knoten haftete oder erst später hinzukam, wie ich solches häufig beobachten konnte. Allerdings zeigt der Leprabazillen- sowie der Tuberkelpilz aber noch seltener unter bestimmten Bedingungen aktinomycesähnliche Anordnung, doch entspricht sein Verhalten im Gewebe durchaus nicht jenem einer typischen Streptotrichee, als welche sich die Kultur Deykes darstellt. Noch unwahrscheinlicher ist der Zusammenhang der von Rost erzielten Kulturen mit Lepra. Vom kochsalzfreien Nährboden, welcher durch Destillation von Fleischextrakt und Ueberleiten von überhitztem Dampf erzielt wurde, auf welchem der Bacillus, gleichviel woher das Material entnommen wurde, in 3—5 Tagen in Form von krausen weißlichen Flocken aufgeht, auf salzfreien Agar übertragen, entstehen reichliche Kolonien, welche später gelb und ziegelrot werden. Natürlich ist diese Beschreibung um so weniger befriedigend, als derartige Kulturen nichts Charakteristisches besitzen und in keiner Weise den Anforderungen an eine Kultur des Leprabacillus entsprechen. Dass ein dem Tuberkulin ähnlich zubereitetes Extrakt des Bacillus eine ähnliche Reaktion bei Leprösen hervorbringt, ist nicht für die Spezifizität desselben zu verwerten, nachdem, wie wir sehen werden, die verschiedensten Substanzen eine solche Reaktion mit Besserung der Symptome hervorbringen können. Natürlich sind auch die Angaben anderer Autoren, welche Bakterien aus Lepraorganen züchteten, welche keinerlei Charaktere der Leprabazillen besitzen, aber angeblich agglutinieren, oder die Pfeiffersche Serareaktion geben sollen, wertlos.

b) Tuberkelbazillen und Leprabacillus. Diesen Darstellungen gemäß ist es unzweifelhaft, dass der Leprabacillus dem Tuberkelbacillus sehr nahe steht und seinen Platz im System neben dem Tuberkelbacillus inne hat. Namentlich der Bacillus, welcher von Dean bei einer lepraähnlichen Krankheit der Ratten gefunden wurde, dann jener der Hühnertuberkulose stehen ihm nahe, indem dieser sich ebenfalls leicht mit Anilinfarben tingiert und in ähnlicher Menge und Anordnung in den Zellen auftritt; derselbe bildet, wie ich seinerzeit betont habe, einen Uebergang zum Leprabacillus, von dem er sich besonders durch seine leichte Züchtbarkeit und durch seine pathogene Wirkung scharf unterscheidet. Diese Bazillen sowie ähnliche Formen sind nun wohl in eine eigene Gruppe zu bringen, welche einen Uebergang zu höheren Pilzen darstellt.

Im allgemeinen bleiben die von mir aufgestellten Sätze trotz der Einwände von Baumgarten, welche sich nur auf gewisse oben erwähnte Details beziehen, bestehen, dass also der Leprabacillus öfters zugespitzt, steifer, gleichmäßiger dick und lang, leichter färbbar — namentlich auch in Schnitten und mittels einfacher Anilinfarben — und säurebeständiger ist als der Tuberkelbacillus. Die Formunterschiede aber werden im einzelnen Falle öfters nicht verwertet werden können, ebenso wie die Unterschiede in der Färbbarkeit der Bazillen, wenn auch vorhanden und in größeren Versuchsreihen immer zu konstatieren, im einzelnen Falle uns manchmal keinen entscheidenden Ausspruch gestatten werden, nachdem Größe, Biegsamkeit, Körnung, Färbbarkeit bei diesen beiden Formen

derart variieren, dass im gegebenen Falle z. B. die Leprabazillen sich schlechter färben können und den Farbstoff weniger festhalten als der eben zur Vergleichung benutzte Tuberkelbacillus. Oder es kann vorkommen, dass in einem Falle der Leprabacillus im Gewebe nicht durch einfache Anilinfarben gefärbt wird, oder aber, dass wir es mit einer Art menschlicher Tuberkulose zu thun haben, bei welcher die Bazillen dicht gelagert sind und sich durch einfache Anilinfarben (Rubin, Methylviolett) gut färben (Hühnertuberkulose?). Vielleicht der wesentlichste Unterschied besteht aber wohl in der großen Masse und in der eigentümlichen Anordnung im Gewebe — auf welche wir noch ausführlich zurückkommen müssen — sowie in der Anordnung der Bazillen in älteren Herden zu eigentümlichen runden Kolonien mit Vakuolen, in welchen die Bazillen durch eine eigentümlich gefärbte Substanz zusammengehalten werden. Ein weiterer und noch ausführlicher zu besprechender Unterschied besteht in der geringen Reaktion der Zellen auf die Invasion der Bazillen und der daraus folgenden Erscheinung, dass man die Bazillen in anscheinend normalen und normal funktionierenden Organen und Geweben, namentlich im Innern bestimmter Zellen antrifft (Babes, Les Bactéries, 1886). Wenn man über frisches Gewebe verfügt, kann man behufs Unterscheidung Meerschweinchen injizieren. Wenn das Versuchstier nicht an Tuberkulose erkrankt, haben wir es sehr wahrscheinlich mit Leprabazillen zu thun, während im gegenteiligen Falle man keine Sicherheit gewinnt, indem dann jedenfalls Tuberkelbazillen aber vielleicht auch Leprabazillen im Gewebe vorhanden sind. Eben in der Lunge und im Darme kommen derartige Mischformen vor, welche übrigens als solche gewöhnlich unter dem Mikroskope leicht zu erkennen sind.

c) Eindringen und Ausscheidung der Bazillen. Neisser, Cornil & Suchard haben gezeigt, dass der Bacillus die oberste Cutisschicht gewöhnlich verschont, doch konnte ich nachweisen (April 1883), dass im Niveau der Haarfollikel und der Schweißdrüsen die lepröse Neubildung nicht nur besonders prononziert ist und diese Gebilde dicht umschließt, sondern dass von hier aus namentlich durch die Haarpapille, zwischen den Epithelzellen die Bazillen in die innere Haarwurzelscheide eindringen und von hier wohl bei Gelegenheit des Haarwachstums bis an die Oberfläche dringen (Fig. 3 *E*). Ich konnte mich überzeugen, dass wohl nicht immer, doch häufig genug die Haarfollikel Bazillen, manchmal selbst in großen Mengen, gewöhnlich isoliert, frei oder in zusammengebackenen Massen enthalten. In solchen Präparaten ist das Vorkommen extrazellulärer Bazillen besonders klar. Auch gelang es mir gewöhnlich, von der Oberfläche der leprösen Haut bazillenhaltige Präparate herzustellen. Es ist unrichtig, wenn z. B. Rickli meint, dass Neisser meine Angabe anzweifelt, indem dieser Forscher eben in dem von Rickli erwähnten Artikel betont, dass er ebenfalls die Bazillen in den Wurzelscheiden, und zwar manchmal in großen Mengen nachweisen konnte. Außerdem fand ich in schwieligen Knoten ein Durchwandern der Malpighischen Schicht durch Leprabazillen, welche auch ins Innere der Epithelzellen, in die Umgebung des Kernes gelangen (Fig. 4 *K*, *K'*, *K''*). Aber nicht nur an der Oberfläche der Haut, sondern in den meisten Sekreten und Exkreten konnte ich die Bazillen in großen Mengen finden (1890), so im Speichel, im Nasenschleim, im Konjunktivalsekret, öfters ohne augenfällige lepröse Veränderungen der Conjunctiva, dann im Urethralsekret, im Sperma und

in den Samenbläschen. Im Urin fand ich die Bazillen nicht, wohl aber einmal spärlich im Blasenschleim und an der Schleimhaut des Nierenbeckens, endlich fand ich dieselben zweimal im Sekrete der Milchdrüse und einmal in den Fäces bei Gegenwart von Darmgeschwüren, besonders reichlich aber im Darmschleime aus der Leiche, sowie spärlich in der Pleural- und Peritonealflüssigkeit.

Unsere Angaben wurden unter anderem von Beaven, Rake, Buckmaster und Thomson bestätigt. Dieselben fanden nie Bazillen in sorgfältig mit Ausschluss von Fehlerquellen gewonnenem Blute Lepröser; wir selbst fanden gewöhnlich keine Bazillen selbst im Blute fiebernder Lepröser, während in einem Falle unter zwölf Untersuchten, namentlich bei einem Knaben, vereinzelte freie Bazillen entdeckt werden konnten. Natürlich kann man sich nur dann von der Abwesenheit der Bazillen im Blute überzeugen, wenn man Blut aus größeren Gefäßen entnimmt, da sonst der bazillenhaltige Gewebssaft sich dem Blute beimischt. Im Speichel fanden sich Bazillen im Falle von Geschwüren im Munde, die Bazillen fanden sich höchst selten im Urin und in den Fäces. Auch das Menstrualblut war frei von Bazillen, ebenso die Vaccinebläschen. Künstlich nach Kalindero erzeugte Blasen enthielten nur dann Bazillen, wenn dieselben über Lepraknoten saßen. Die Häufigkeit des Bazillenbefundes im Vaginalschleim (27,27 %) wurde besonders von Thiroux bestätigt.

Auch wir konnten in Vesikatorien nur dann Bazillen finden, wenn die Blasen vereiterten, und auch dann gewöhnlich nur in Fällen, in welchen auch auf anderem Wege Bazillen erhalten werden konnten, namentlich wo bei Nervenlepra auch aus erythematösen Flecken (Looft, Festschrift für Danielssen, 1893) oder beginnenden Verdickungen der Haut Bazillen erhalten wurden. Die leprösen trophoneurotischen Geschwüre hingegen waren in solchen Fällen frei von Bazillen.

Am reichlichsten finden sich Bazillen im Sekrete der Lepràgeschwüre, welches oft eine Emulsion von Bazillen darstellt.

Es ist natürlich nicht auszuschließen, dass kleinste Verletzungen die Eingangspforten für die Leprainfektion abgeben, doch ist es ebenso möglich, dass die Leprabazillen ebenso in die Haarfollikel eindringen, wie andere Bakterien der Haut und von hier denselben Weg in die Tiefe einschlagen, welchen die Bazillen verfolgen, um aus der Tiefe der Gewebe an die Oberfläche zu gelangen.

In letzter Zeit wurde mehrfach behauptet, dass eine lepröse Infiltration oder ein Geschwür an der Nasenschleimhaut die erste Manifestation der Lepra bilde, und dass auf Grund dieser Feststellung angenommen werden müsse, dass der Bacillus zunächst hier in die Nasenschleimhaut eindringe. Besonders Jeanselme und Sticker betonten auf der Leprakonferenz die Häufigkeit der Nasenaffektion bei Lepra, indem letzterer unter 153 Fällen die Nasenschleimhaut nur 13mal intakt vorfand; allerdings finden sich Bazillen nach meiner Erfahrung bloß in etwa 30 % der Fälle. Thirone findet dieselben in 39 %; auch Alniss, Lassar, Schäffer, Petersen, Neisser, Doutrelepont, Kolle sprechen sich für das erste Eindringen des Bacillus in die Nasenschleimhaut aus. Alle diese Autoren schließen aus der Anwesenheit der zum Teil alten Veränderungen an der Nasenschleimhaut, dass hier die Eingangspforte für die lepröse Infektion zu suchen sei. Hierauf muss ich zunächst bemerken (Leprakonferenz), dass ich der erste war, welcher die Bazillen im Nasenschleim konstatierte, indem ich aber dieselben zugleich oft auch auf anderen Schleimhäuten, namentlich auf jenen des Rachens oder

der Conjunctiva, finden konnte. In Fällen, in welchen die Nasenschleimhaut affiziert war, fanden sich in meinen Fällen eben solche oft ältere Veränderungen auch an anderen Stellen, in vielen Fällen konnte ich sowie auch andere Untersucher überhaupt weder lokalisierte Veränderungen noch Bazillen an der Nasenschleimhaut entdecken. Aber selbst wenn in der That in vielen Fällen die Nasenschleimhaut die erste sichtbare Lokalisation der Lepra darbietet, ist dies noch kein Beweis für das primäre Eindringen des Bacillus an dieser Stelle. Es genügt, an die bekannten Versuche NOCARDS zu erinnern, welcher bei Einbringung von Rotzkulturen in den Magen von Pferden zunächst eine oft wenig auffallende Allgemeinerkrankung, dann erst sekundär die charakteristische Lokalaffektion an der Nasenschleimhaut auftreten sah. Ebenso fand ich bei Einreiben der Tuberkelbazillen in die Haut, dass an der Stelle der Infizierung keinerlei tuberkulöse Manifestation, sondern zuerst der entsprechenden Lymphdrüsen auftritt. Wir können demnach bloß mit einem gewissen Grade von Wahrscheinlichkeit vermuten, dass der Bacillus zunächst in die Haut oder in die sichtbaren Schleimhäute eindringe. Es wäre ganz gut möglich, dass derselbe ebenso wie der Tuberkelbacillus oft zunächst auf unauffällige Weise ins Innere des Organismus eindringt und sich erst sekundär in Haut und Schleimhäuten lokalisiert. Es ist selbst wahrscheinlich, dass ebenso wie bei Tuberkulose in vielen Fällen zunächst tiefliegende Lymphdrüsen affiziert werden, denn in der That konnte ich oft konstatieren, dass die Lepra der Lymphdrüsen die Charaktere einer sehr chronischen, leprösen Erkrankung aufweisen, jedenfalls einer älteren als die Lepraeruptionen an Haut und Schleimhäuten. Auch die lange dauernden Prodromalerscheinungen bei Lepra sprechen für einen zunächst tiefen, verborgenen Sitz der Infektion, von welchem aus zeitweise das initiale Fieber, Eruptionen und andere Allgemeinerscheinungen ausgehen. Auch THIROUX spricht sich neuestens für diese Anschauung aus.

d) Experimente an Tieren und Menschen. MELCHER und ORTMANN hatten zwar schon im Jahre 1885 über eine erfolgreiche Uebertragung der Lepra auf Kaninchen durch Impfung in die vordere Augenkammer berichtet, doch haben diese Resultate überall Widerspruch erregt, indem die experimentelle Krankheit von einigen als Impftuberkulose und von anderen als Pseudotuberkulose aufgefasst wurde, namentlich NIELSEN beschreibt eine ähnliche Krankheit bei Mäusen, welche auch auf Kaninchen übertragbar war. Auf ähnliche Weise konnte auch VOSSIUS durch Gewebstücke des Bruders jenes Leprösen, von welchem die erwähnten Forscher Material für ihre Experimente entnahmen, ebenfalls nach Einimpfung in die vordere Augenkammer des Kaninchens Knotenbildung und eine Art lepröser Infiltration der Cornea und der Iris erzeugen, in welcher die Bazillen in der That beiläufig derart angeordnet waren, wie ich dies auch, ebenso wie PHILIPPSOHN, für die Lepra des Auges konstatieren konnte. Die Leprabazillen haben sich aber im Organismus nicht weiter verbreitet. Freilich fragt es sich auch in diesem Falle, wie in dem von WESENER publizierten, ob hier in der That die Bazillen sich vermehrt haben, oder ob der Reiz des eingeführten Lepragewebes die kleinen knötchenartigen Geschwülste erzeugt haben, in welchen, nach WESENERS Vermutung, die Leukocyten Leprabazillen eingeschleppt haben konnten. TEDESCHI führte beim Affen in den Meningealraum Stückchen von Lepraknoten ein, worauf das Tier nach 1 Woche einging, indem ein Exsudat in der Umgebung der Impfstelle aufgetreten war, welches zahl-

reiche Bazillen enthielt; er meint deshalb, dass die Bazillen sich hier schon vermehrt hätten, und dass die Cerebrospinalflüssigkeit einen vorzüglichen Nährboden für die Bazillen abgebe. Die Abwesenheit der Bazillen in dieser Flüssigkeit bei Leprösen spricht durchaus nicht für diese Annahme. Ich selbst habe mit Kalindero ebenfalls subkutan an der Wange eines Affen (Makake) Stückchen von Lepraknoten eingepflanzt, worauf an dieser Stelle nach 1 Monate ein Knoten entstand, welcher die Charaktere eines leprösen Knotens, etwa doppelt so groß wie das eingebrachte Stück aufwies, indem noch in der Umgebung, namentlich längs der Gefäße und der Lymphspalten mikroskopische Knötchen auftraten, in welchen freie oder in Endo- oder Perithelien eingeschlossene Leprabazillen gefunden wurden. Das Versuchstier ging leider nach ungefähr 3 Monaten an Tuberkulose zu Grunde. Es bleibt wohl auch in diesem Falle fraglich, ob es sich um eine wirkliche progressive Vermehrung der Leprabazillen, oder mehr um passiv in das wuchernde Gewebe verschleppte Bazillen aus dem implantierten Gewebsstück gehandelt habe. Aehnliche Resultate scheint Nicolle ebenfalls bei einem chinesischen Macacus erzielt zu haben, indem 62 Tage nach Einbringung leprösen Gewebes Lepraknoten erschienen, welche langsam wuchsen und nach 14 Tagen exzidiert die typische Struktur der Leprome mit Leprabazillen zeigten. Die Versuche an Menschen sind auch nicht ganz beweiskräftig, indem gewöhnlich die Uebertragung von Lepramaterial nicht zu Lepra geführt hatte. In vielen Fällen impfte man tuberkulöse Lepra auf Nervenlepra, ohne Knotenbildung zu erzielen; Danielssen impfte sich selbst, den Gehilfen und mehreren Unterärzten Lepramaterial ein, ohne hiedurch Lepra zu erzeugen. Auch andere Lepraärzte haben ähnliche Versuche ohne Erfolg ausgeführt.

Was die angeblichen positiven Uebertragungsversuche auf Menschen anbetrifft, so sind dieselben nicht einwandfrei. Zunächst die Angaben von Hildebrand, Moor und Saxe, von welchen Bergmann berichtet: es handelt sich in diesen Fällen um Kinder, welche durch ihre leprösen Spielgefährten angesteckt wurden, indem durch Nadeln oder Federmesser, welches sie in ihre anästhetische Haut einstießen und dann dieses Experiment an den gesunden Kindern wiederholten, die Ansteckung erfolgt sein soll. Auch sind die Angaben nicht selten, dass Wärter der Leprösen durch Nadeln, Rasiermesser, die vorerst den Leprösen gedient, sich infiziert haben sollen. Ueberhaupt sind Fälle nicht selten, wo die Leprösen angeben, dass ihre Krankheit von Wunden ausging, die von Leprösen berührt wurden. Hierher gehören drei in Rumänien beobachtete Fälle, in welchen unzweifelhaft die Lepra an Stellen begonnen hat, an welchen in einem Falle eine Erfrierung, in einem anderen ein weicher Schanker und in einem dritten Falle eine Schusswunde, alle mit lange dauernden Eiterungen bestanden. In allen drei Fällen ist es wahrscheinlich, dass die betreffenden Individuen mit Leprösen in Berührung waren; in diesen Fällen erschien die erste Manifestation der Lepra in der That an den entsprechenden Wunden oder Narben. Andere durch Schutzpockenimpfung erzeugte Verletzungen sollen ebenfalls zum Ausbruch der Lepra geführt haben; so erwähnen Daubhier und Arning mehrere derartiger Fälle. Besonders die Fälle von Arning sind bemerkenswert, indem auf einer der Sandwich-Inseln 1 Jahr nach der allgemein durchgeführten Vaccination, wobei die Lymphe zum Teil von leprösen Individuen stammte, über 50 Fälle von Lepra auftraten, während dort früher nur ganz wenige Leprafälle vorkamen. Die indische Kommission hat

in etwa 500 Impfpusteln bei Leprösen, die an der anästhetischen Form litten, nicht ein einziges Mal Bazillen gefunden, während dies allerdings Arning bei tuberkulösen Leprösen gelang. Man macht in der That der Schutzpockenimpfung den Vorwurf, dass sie die Lepra verbreitet, indem in Britisch-Indien, wo die Einwohner die Impfung verweigern, Lepra nicht vorkomme. In anderen Ländern hingegen, so in Norwegen, konnte man in keinem Falle eine Uebertragung durch Impfung konstatieren, und ist diese Gefahr wohl kaum in Betracht zu ziehen, nachdem man doch wohl kaum von Tuberkulös-Leprösen abimpfen wird und ja überhaupt die humanisierte Lymphe immer weniger Anwendung findet. Wenn wir die eigentümlichen verborgenen Infektionsquellen in Lepragegenden in Betracht ziehen, werden wir gut thun, aus den erwähnten Beobachtungen keine vorzeitigen Schlüsse zu ziehen.

Der Fall Keanu. Am meisten machte der Fall Arnings von sich reden, welcher einen Verbrecher namens Keanu (1884) betrifft, der zum Tode verurteilt war, dessen Strafe aber mit Rücksicht auf diesen Versuch in lebenslängliches Gefängnis umgewandelt wurde. Derselbe war nicht leprös und hatte auch keinen leprösen Aszendenten, wohl aber einen leprösen Neffen und einen leprösen Schwager, mit welchem er in Berührung gekommen war, eine Thatsache, die Arning zunächst nicht kannte, die aber die Beweiskraft des Versuches bedeutend herabsetzt, wenn nicht ganz illusorisch macht. Zunächst wurde am rechten Vorderarme durch ein Kantharidenpflaster eine Blase erzeugt und in diese Eiter von einem granulierenden Geschwür eines Leprösen injiziert; der Eiter enthielt zahlreiche Leprabazillen. Von demselben Eiter wurde in das skarifizierte linke Ohrläppchen eingerieben. Am linken Vorderarme wurde ein frischer Lepraknoten in der Tiefe des subkutanen Gewebes implantiert; die beiden ersteren Impfungen blieben ohne Resultat, während das implantierte Stück abgestorben und von einem Eiterherd umgeben war, welcher sich geschwürig öffnete. Im Eiter und in den Geschwürsrändern fanden sich gut färbbare Leprabazillen. Bei späteren Untersuchungen wurden aber Bazillen nicht mehr gefunden. Einen Monat nach der Impfung traten Schmerzen an der linken Schulter auf und begann der linke Nervus ulnaris anzuschwellen. Zwei Monate nach der Impfung werden wieder spärlich Bazillen im Wundsekrete gefunden. Nun beginnt das Geschwür zu heilen und nach 3 Monaten ist dasselbe gänzlich vernarbt. Nach etwa $4\frac{1}{2}$ Monaten erscheint in der keloidartigen Narbe ein linsengroßes, gelblich durchscheinendes Knötchen, welches Leprabazillen teils frei, teils in dichten Gruppen oder größeren Zellen, in ziemlicher Menge aufweist. Die Schmerzen verbreiten sich im Handgelenke, im Ellbogen, in den Fingern, der Ulnalnerv ist oberhalb des Ellbogens verdickt und druckempfindlich, das Keloid wächst, in demselben finden sich zunächst keine Bazillen, ein anderes Mal bloß ganz vereinzelt; nach einigen Monaten sind die Neuritis und die Sensibilitätsstörungen verschwunden. $1\frac{3}{4}$ Jahr nach der Impfung ist Keanu vollständig gesund. Erst 2 Jahre später, also im ganzen 4 Jahre nach der Impfung, berichten Emerson und Kimball, dass Keanu an ausgesprochener tuberkulöser Lepra erkrankt sei und in die Leproserie Molokai überführt wurde. Swift, der Arzt der Leproserie, findet nun, dass Keanu sich auch im Gefängnis hätte infizieren können, auch seien die Veränderungen zu hochgradig, als dass sich dieselben in nur 2 Jahren hätten entwickeln können. Wir wissen aber, dass dies kein triftiges Argument ist, und dass es sehr rasch verlaufende Leprafälle giebt. Herr Arning war so gefällig, mir jüngst

mitzuteilen, dass Keanu an einer gemischten, rasch verlaufenden Form der Lepra erkrankt war und unter nicht näher bekannten Umständen verstorben ist. Auch scheint keine Lokalisation der Lepra an der Impfstelle vorhanden gewesen zu sein. Die Einwände Bergmanns und Arnings, welche für die Beweiskraft dieses Falles eintreten, sind aber doch nicht genügend, um uns volle Ueberzeugung zu verschaffen. Offenbar war Keanu vor dem Experimente mit Leprösen in innigem Kontakt; die tiefe Wunde in der Gegend der Ulnaris und der eingebrachte Fremdkörper, die Nekrosierung und Geschwürsbildung sind genügend, um die Neuritis der Ulnaris zu erklären. Die Gegenwart von Leprabazillen in der Wunde und in einem Knötchen der Narbe können bei der lange dauernden Färbbarkeit der Bazillen nicht wunder nehmen, doch ist es nicht bewiesen, dass die Bazillen selbst sich vermehrt haben, obwohl es ja möglich wäre, dass das später erschienene Knötchen lepröser Natur war. Jedenfalls sprechen die Bildung eines Keloids und das Verschwinden der Neuritis nicht für eine typisch lepröse Erkrankung, und ist es auch eigentümlich, dass während des Krankheitsverlaufes weder allgemeine Erscheinungen noch Flecken, noch hyperästhetische oder anästhetische Stellen auftreten, wie solche ja der Nervenerkrankung voranzugehen pflegen. Offenbar wäre es interessant, noch einiges Nähere über diesen Fall im angegebenen Sinne zu erfahren.

II. Pathologie der Lepra.

1. Pathologische Anatomie.

Die lepröse Veränderung der Haut, welche oft die erste Manifestation der Lepra bildet, erscheint gewöhnlich am Gesicht, an den Händen und an den Füßen. Die Prädilektionsstellen der Lepraknoten sind die behaarten Stellen des Gesichtes, Augenbrauengegend, Kinn, Lippen, an welchen die Haare ausfallen, während die behaarten Teile des Kopfes verschont bleiben. Backen, Nase und das Ohrläppchen gehören ebenfalls zu den meist ergriffenen Stellen. Der Durchschnitt der Lepraknoten hat eine eigentümliche, gelbrötliche, gleichmäßig dichte und derbe Beschaffenheit. Die Infiltration als solche ist ziemlich von dem umgebenden Gewebe abgegrenzt, reicht manchmal bis an das Epithel, ist aber gewöhnlich durch eine Schicht gesunder Haut von der Oberfläche getrennt, sendet dann Ausläufer in die Tiefe und in die Umgebung, namentlich zu größeren Gefäßen, Follikeln und Drüsen, welche von mehr oder minder reichlichem Lepragewebe umgeben sind.

Nach unseren Befunden erscheinen die leprösen Manifestationen der Haut in folgenden Formen: 1. In Form von Flecken, welchen histologisch verschiedene Befunde entsprechen, wie Hyperämie, Entzündung, bazilläre Embolie, Infiltration, neuropathische Störungen mit Blasenbildung, Degeneration und Atrophien; 2. in Form einer mehr oder minder ausgebreiteten diffusen Infiltration der Haut und des subkutanen Gewebes, indem von hier aus Stränge leprösen Gewebes den Follikeln, Drüsen, Gefäßen und Nerven entlang sich nach der Oberfläche oder in die Tiefe erstrecken; 3. als eine an die Umgebung von Gefäßen und Nerven gebundene Zellwucherung; 4. als eine schwielige Neubildung; 5. in Form von Knoten, welche eine umschriebene

Hervorwölbung der äußeren Decke veranlassen und nach unten gewöhnlich sich in eine diffuse Infiltration fortsetzen; 6. in Form von Knoten, welche sich im Bereiche der Schweißdrüsen unter Proliferationserscheinungen der Drüse selbst entwickeln; 7. als sekundäre Entzündung, Sklerose, oder Narbenbildung. Außer den wesentlich spezifischen Produkten unterscheidet man noch Atrophie, Entartung, Hämorrhagien, Nekrose sowie die Produkte sekundärer Bakterienassociationen, wie akute Entzündungen, Phlegmone, Geschwüre, Abscessbildungen.

In den hyperämischen Flecken fand Philippson frische Veränderungen der Papillen infolge von Bazillenembolien der Gefäße, Endothel, sowie Bindegewebszellen der Umgebung zeigen häufig Mitosen. Wenn man frische Eruptionen bei Lepra nervosa untersucht, findet man oft Bazillen in und unter der Haut, öfters ganz isolierte in den tiefen und oberflächlichen Hautnerven, so dass ich mich nicht gezwungen sehe, bloß rein sekundäre Nervenlepra anzunehmen, und glaube ich, dass wir es im Anfange der Eruptionen in der Regel auch mit direkter Bazillenwirkung zu thun haben, welche Bazillen aber aus den Flecken wieder verschwinden können. Gegen eine solche Scheidung sprechen auch die nicht selten beobachteten Uebergangsformen, wo sich neben den Flecken oder an Stelle derselben flache Plaques oder selbst Knötchen heranbilden. — Ueberhaupt kann ich den Standpunkt jener Forscher nicht teilen, welche die Knotenlepra von der Nervenlepra absolut trennen wollen. Nicht nur im Anfange der Nervenlepra, sowie nach Jahren, wenn Knoten oder Infiltrate hinzutreten, sondern manchmal auch bei reinen nervösen Formen, findet man häufig Bazillen in den oft spärlichen Zellsträngen, welche die Gefäße und Nerven in der Tiefe der veränderten Hautstellen begleiten.

Die lepröse Infiltration ist die häufigste Form der leprösen Neubildung. — Bei einer tiefen Infiltration können wir sehr wohl erkennen, wie sich dieselbe größeren Gefäßen und Nerven anschließt, besonders aber die leprös infiltrierten Pacinischen Körperchen umschließt und die Fettträubchen einnimmt; während in älteren Knoten der intrazelluläre Sitz der Bazillen nicht immer deutlich hervortritt, ist dies Verhältnis in jungen Knoten jugendlicher Personen nicht zu verkennen. Die Infiltration ist zunächst aus kleinen Rundzellen gebildet, welche gewöhnlich undeutlich begrenzte Gruppen bilden; gegen die Mitte des Knotens werden die Zellen größer, nach unten zu setzt sich dieselbe, den Bindegewebszügen oder den Gefäßen entsprechend, oft bis in die Tiefe des Fettgewebes fort, und findet man in weitem Umkreise im anscheinend ganz intakten Gewebe noch zahlreiche Bazillen, namentlich um Haarfollikel, Schweißdrüsen, Gefäße oder Nerven. Diese Gebilde sind es auch, welche gewöhnlich im Knoten selbst das Centrum der Infiltrationsherde und besonders der Knoten bilden, und habe ich nachgewiesen, dass die Bazillen in die Haarpapille eindringen und durch die Haarscheiden mit der Oberfläche kommunizieren (Taf. V, Fig. 3).

Wenn wir die Elemente genauer analysieren, welche die kleinsten Lepraherde zusammensetzen, erkennt man zunächst, dass dieselben aus kleinen mononukleären Wanderzellen, aus polygonalen Plasmazellen mit mehr oder weniger körnigem Protoplasma, sowie aus gequollenen fixen Zellen zusammengesetzt sind; die verschiedenen Zellenarten können mächtig anschwellen und zu vielkernigen, protoplasmareichen, stark

granulierten Gebilden heranwachsen, indem die großen, oft mehrkernigen Leprazellen hauptsächlich auf Kosten der fixen Elemente, der Endothelien der Gefäßsprossen und wuchernder perithelialer Elemente gebildet werden. Hier erkennt man, dass die körnig erscheinenden Bazillen nicht nur im Innern der Zelle, sondern dem Kerne selbst aufsitzend und von demselben strahlig ausgehend sitzen (Fig. 5 *c'''*), in anderen Zellen wieder ist in einer größeren Vakuole eine Leprakolonie aufgetreten, welche den Kern verdrängt. (Taf. V, Fig. 5 *g*.) Die Gefäße der Wucherung sind verdickt und zellig gewuchert, indem alle Gefäßzellen, sowohl muskuläre als endotheliale Elemente Bazillen enthalten können, selbst im Lumen kleinerer Arterien und Venen, namentlich in abgestoßenen Eudothelien finden sich Bazillen. — Auch in den kleinsten Hautnerven hatte ich Bazillen beschrieben, dieselben liegen anfangs im Innern der Endothelien der blätterigen Scheide sowie in den spindelig gequollenen fixen Zellen zwischen den einzelnen Nervenfasern. Manchmal werden die Infiltrate sklerotisch und selbst keloidartig, indem hierbei zellarmes Bindegewebe auftritt, in welchem Bazillen nicht oder selten gefunden werden.

In anderen Fällen kommt es zu einer hyalinen Erstarrung des leprösen Knotens oder kleinerer Anteile desselben, indem zugleich Riesenzellen, jenen bei Tuberkulose ähnlich, auftreten können. — Bei Nervenlepra finden sich oft diffuse tiefe Infiltrationen durch Granulationsgewebe bedingt, welche keine Bazillen enthalten. Die Schweißdrüsen zeigen in manchen Knoten im Niveau der Infiltration mäßige Wucherung, welche aber zu einer atypischen werden kann, indem die Drüsenzellen zu sehr großen Bazillen enthaltenden Elementen in netzförmiger Anordnung auswachsen können. Oft enthalten die Schweißdrüsen eine Anzahl säurefester Körner oder Tropfen. Man kann im allgemeinen behaupten, dass alle bindgewebigen Elemente der Haut durch den Lepraprozess beeinflusst werden und Leprabazillen enthalten können. Nur ausnahmsweise, besonders in Eiterungen, finden sich dieselben in polynukleären Leukocyten. Zellen mit Mitosen finden sich selten in der leprösen Neubildung.

Lepraknoten. Die bazillenhaltigen Zellen vergrößern sich oft unter endogener Kernvermehrung, zweikernige oder auch vielkernige Zellen kommen häufig inmitten der Herde vor, die Kerne nehmen oft das Centrum der großen Zellen ein. Das reichliche Protoplasma ist deutlich vakuolisiert mit ungleichen, oft sehr großen Vakuolen, in welchen nicht mehr einzelne Bazillen, sondern rundliche Bazillenkolonien liegen. Diese Bazillenkolonien sind zunächst aus fast parallel liegenden zugespitzten Bazillen gebildet, später werden dieselben körnig und sind sehr dicht zusammengebacken, brüchig, die kleineren Kolonien haben etwa 5—20 μ Durchmesser, während große Kolonien, welche in ganz alten Knoten vorkommen, die Größe einer Epithelzelle überschreiten können. Diese Kolonien sind in der Regel keine Zellen, sondern liegen gewöhnlich in Zellen. Trotzdem muss ich aber betonen, dass auch große Zellen gänzlich in Bazillenmassen erstarren können und dann noch deutlich einen färbbaren Kern aufweisen, im übrigen aber als Gloëa imponieren. Die Bazillenkolonien liegen also zum größten Teile in Zellen und namentlich in deren Vakuolen; seltener findet man Riesenzellen mit peripheren Kernen und Bazillen. — In noch älteren Stellen wird nun die Zellnatur der großen Zellen wieder undeutlich und oft werden die Zellen in der That durch die ungemeine Vergrößerung mancher Kolonien zerstört. Außerdem können die Bazillen auch außerhalb von Zellen zu Kolonien auswachsen. Dieselben

liegen dann in Spalten des Gewebes oder in Gefäßen; auch in diesem Falle kommt es aber vor, dass die benachbarten Zellen hypertrophieren und die Kolonien in ihr Protoplasma einzubeziehen trachten. In ganz alten Knoten sieht man oft eine Art Sequester, welcher aus großen Bazillenkolonien oder hyalin entarteten Leprazellen im Innern heller Räume besteht, zwischen welchen ein scharf umschriebenes Gewebestück ebenfalls hyalin entartet ist. Diese Entartung ist offenbar zum größten Teile dem Einfluss der säurebeständigen Produkte des Leprabacillus zu verdanken, und in der That enthält der Sequester im Centrum nur wenige deutliche Bazillen, größtenteils aber säurebeständige Körner. Dieser Sequester wird nun mit der Zeit ausgestoßen und führt zu Geschwüren, welche hauptsächlich die Reste des alten Knotens, sowie Entzündungsprodukte, Eiterzellen und Gewebsreste, verschiedene Bakterien, namentlich Eiterkokken und diphtheroide Bazillen enthält. In anderen Fällen aber ist die Geschwürbildung eine kontinuierliche, indem der zentrale Teil der Neubildung entartet, während der lepröse Prozess in der Peripherie weiterschreitet.

Auch die Entwicklung von Abscessen ist verschiedener Natur, oft erstarrt ein größerer Gewebeanteil in Leprabazillen und vereitert; allerdings sieht man gewöhnlich im Eiter neben zahllosen Leprabazillen auch Eiterkokken. Es wandern zahlreiche Leukocyten in den Lepraherd. Dieselben sind polynukleär, die Kerne sind eigentümlich fragmentiert, retikuliert und die Zellen von Bazillen vollgefüllt (Taf. V, Fig. 8).

In gemischten Formen konnte ich öfters eine ganz eigentümliche Lokalisation der Leprabazillen ausschließlich in den Endverzweigungen der Nerven und in den Pacinischen Körperchen finden.

In anderen Fällen hingegen fanden sich Degenerationen ohne Bazillen in den Endapparaten.

Die Lepra der Conjunctiva ist gewöhnlich sekundär, indem dieselbe kaum je bei ausgebildeter Gesichtslepra fehlt und zugleich das Konjunktivalsekret fast immer Bazillen enthält. In den meisten Fällen findet sich an der Conjunctiva bulbi nebst bedeutender Injektion eine weißliche oder graugelbliche wulstige Verdickung, welche sich oft pannusartig zur Hornhaut und unterhalb derselben hinzieht. Die Hornhaut wird zunächst an der Peripherie getrübt und vaskularisiert. Im Corpus ciliare und namentlich in dem vorderen Teile der Rotina finden sich reichliche Bazillen. Die hintere Hälfte des Bulbus ist aber in der Regel frei. — Von der Hornhaut dringt die lepröse Wucherung durch die Ciliarzone in die Iris.

Die Bazillen finden sich hier größtenteils im Innern von Lymphräumen, seltener in Blutgefäßen, deren Wand von Bazillen ausgekleidet und deren Lumen oft von Bazillenpfropfen erfüllt ist.

Außer den pigmentierten Sternzellen findet man andere kleinere runde oder ovale, viel pigmentärmere und Leprabazillen enthaltende Zellen. Noch in der Nähe des Augenäquators sieht man Nervenfasern mit Myelin und zwischen denselben spindelförmige, Leprabazillen enthaltende Zellen.

Die lepröse Infiltration der Conjunctiva verbreitet sich auf die Hornhaut, die von einem leprösen, vaskularisierten Gewebe bedeckt wird. Gleichzeitig dringen die Bazillen aus der Gegend des Limbus in das verdickte und sich abspaltende Hornhautgewebe, von hier aus in die Ciliarregion und in die Iris ein.

Die Ulceration und die Durchbohrung der Hornhaut kann von einer in dieser Membran statthabenden übermäßigen Wucherung der Bazillen herrühren, die eine intensive Infiltration mit Bildung von Riesenzellen und allmählicher Nekrobiose und Schmelzung nach sich zielit.

Das Fortschreiten der Bazillen vom vorderen Pole nach der hinteren Seite des Auges geschieht namentlich den Ciliarnerven entlang.

Im allgemeinen kann man behaupten, dass die Veränderungen der Schleimhäute sich von jenen an der Haut durch die oberflächliche Lage der leprösen Wucherung, dann durch die Häufigkeit der Leprakolonien durch deren Größe und deren Sitz, welcher häufig extrazellulär ist, unterscheidet. Außerdem kommen aber auch hier tiefe Lepraknoten, sowie Invasion der Zellen und Drüsen mit Bazillen zur Beobachtung.

Die Lepra der Zunge manifestiert sich als skleröse Glossitis, oder als wulstige, tief gefurchte Schwellung mit tiefer diffuser Infiltration. Bei Kindern sind oft von Anfang an die Tonsillen vergrößert, derb und enthalten in den Krypten zahlreiche Bazillen.

Die Nasenschleimhaut ist häufig von Anfang an alteriert namentlich in der Gegend der knorpeligen Nasenscheidewand. Hier besteht oft eine kaum bemerkbare lepröse Infiltration mit etwas Hyperämie, Verhärtung, eigentümlicher Transparenz und rötlichem, öfters eingetrocknetem Sekret, welches zahlreiche Bazillen enthält. Die Läsion ist aber oft hier viel weniger ausgesprochen wie an anderen Schleimhäuten. In diesen Fällen ist wohl nicht vorauszusetzen, dass die Lepra an der Nasenschleimhaut begonnen hätte, während dies in anderen Fällen vielleicht angenommen werden darf.

Der Larynx zeigt eine mehr diffuse, multiple wulstige Wucherung der Schleimhaut, namentlich erkennt man in dem Infiltrationsherde der Larynxschleimhaut sowohl oberflächlich als in der Tiefe auffallend große und konfluierende Bazillenkolonien in scharf umschriebenen Hohlräumen, welche oft von großen Lebrazellen (Fig. 6 *Rzv*) umgeben sind. Hier sieht man eine eigenartige Struktur der Kolonien, indem Bazillenbüschel in geraden oder welligen Arabesken angeordnet erscheinen (l. c.).

Die meisten Forscher behaupten, dass bei Lepra die Lunge entweder tuberkulöse Veränderung bietet oder das Organ normal ist. Ich habe zuerst in der anscheinend normalen Lunge in flachen, länglichen, granulierten Zellen, welche die Lungenkapillaren begleiten, einzelne Bazillen oder aber säurefeste Kügelchen, welche zum Teil in ähnlichen Zellen eingeschlossen, den Kern verdrängen, nachweisen können. In allen Fällen, in welchen ich tuberkulöse Veränderungen der Lunge vorfand, war das Bild der Tuberkel die Verkäsung der desquamativen Pneumonie derart ausgesprochen, dass eine Verwechslung mit Lepra ausgeschlossen erschien. Ich fand in den Lungen folgende Befunde:

1. Es kann die Lunge ganz normal sein ohne Leprabazillen zu enthalten.

2. Die Lungen können ein makroskopisch und mikroskopisch normales Aussehen haben und trotzdem Leprabazillen enthalten.

3. Die Lunge kann das Bild einer hypostatischen Pneumonie oder einer Bronchopneumonie zeigen, ohne Leprabazillen zu enthalten, während Pneumokokken und Streptokokken vorhanden sind.

4. Die Lungen können der Sitz tuberkulöser Lokalisation sein mit Kavernen, käsigen Pneumonien und peribronchialen Knoten, ohne Lepra und mit Tuberkelbazillen.

5. In einem mit käsiger Entartung einhergehenden Falle fanden wir weder Tuberkulose- noch Leprabazillen noch andere Bakterien.

6. In der chronischen interstitiellen Pneumonie fanden sich peribronchiale Herde lepröser Natur.

7. Die Lunge ist der Sitz ausgedehnter desquamativer oder fibrinöser Herde lepröser Natur mit zahllosen Leprabazillen, die mit Bildung von Kavernen einhergehen können.

8. Es giebt Bronchitiden und gangränöse Bronchialkavernen lepröser Natur, die von nekrotischen Herden, oder einer interstitiellen oder desquamativen Pneumonie umgeben sind.

9. Es giebt schwieriger zu deutende Fälle, wo die tuberkulösen Läsionen der Lunge mit den leprösen Läsionen kombiniert sind.

Die leprösen Lungenläsionen sehen fast so aus, wie die tuberkulösen, indessen erzeugt die Lepra für gewöhnlich viel langsamere Modifikationen, viel solideres, selten käsiges Gewebe, mit geringer Neigung zur Zerstörung und Elimination. — Von diesem Standpunkte aus sind die Läsionen eher den Manifestationen der tardiven Lungensyphilis ähnlich.

Wir können also neben einer interstitiellen chronischen mehr diffusen oder trabekulären und einer sklerösen knotigen Form, noch eine akutere, manchmal käsige, parenchymatöse Form der Lungenlepra unterscheiden, in welch letzterer auch fibrinös-pneumonische und katarrhalische Veränderungen beobachtet werden können.

In allen Fällen waren wir im stande, mittels Kulturen und manchmal auch durch die mikroskopische Untersuchung in den bronchialen Formen außer den Leprabazillen das Vorhandensein von Diphtherideen und verschiedener Associationen nachzuweisen, namentlich Bazillen aus der Coligruppe manchmal Streptotricheen in der bronchialen Form, Strepto- und Pneumokokken in den rasch verlaufenden pneumonischen oder verkäsenden Formen.

Die Veränderungen, namentlich die Verdickung der Nerven bei allen Formen der Lepra werden schon im Leben gut erkannt, dieselben sind aber besonders an der Leiche auffallend, wo namentlich die Nerven des Armes und Fußes, der Ulnaris, der Peroneus, der Medianus, der Radialis, Ischiadicus, Cruralis, der Auricularis magnus, Facialis, oft auch die übrigen großen Nerven der Extremitäten als gelbliche, etwas durchscheinende, öfters gelbe, matte, nekrotische Stellen aufweisende dicke, glatte oder wulstige Stränge erscheinen. Die Verdickung ist von lepröser, zunächst kleinzelliger, dann an großen spindelförmigen Elementen reicher Wucherung und später von derbem, neugebildetem Gewebe in den Scheiden und Nerven selbst bedingt. In vielen Fällen tragen hierzu noch bedeutende Wucherungen von Bazillen und regenerative Vorgänge bei. Zunächst wurden Bazillen in verdickten Nerven bei Knotenlepra beschrieben. Nachdem ich bei Nervenlepra die Leprabazillen in den Sehnen und Nerven der Haut, teils frei, teils in länglichen Zellen im Innern oder an der Oberfläche der Schwannschen und Henleschen Scheide beschrieben hatte, gelang es Arning wieder in einem seiner Fälle von Nervenlepra die Bazillen zu finden.

Offenbar sind sekundäre Veränderungen sowie akute Polyneuritiden in welchen manchmal Bakterienassociationen erkannt wurden, nicht selten, ebenso habe ich selbst, sowie Arning, nekrotische Sequester in leprösen Nerven beschrieben.

Sudakewitsch fand die Bazillen in schweren Fällen von Lepra im Innern der Ganglienzellen der Spinalganglien, selten außerhalb derselben. Der Umstand, dass in manchen gut erhaltenen Zellen bloß körnige Reste von Bazillen liegen, während in entarteten Zellen dieselben wohl erhalten sind, fasst der Verfasser im Sinne Metschnikoffs als die Zeichen eines Kampfes zwischen Zellen und Bazillen auf. Die Veränderungen der Zellen infolge der Bazilleninvasion sollen im Unregelmäßigwerden, in Schwellung der Zellen oder in Atrophie derselben sowie des Kernes bestehen.

Was die Angaben Sudakewitschs über die Veränderungen der bazillenhaltigen Zellen betrifft, konnte ich in meinen Präparaten veränderte Zellen auch ohne Bazilleninvasion erkennen, sowie überhaupt die Spinalganglienzellen schon im Normalzustande derartige Unterschiede an Größe und Konservierung zeigen, dass es nicht immer leicht ist, das Verhältnis derselben zu der Bazilleninvasion zu beurteilen; doch habe ich auch in gut erhaltenen Zellen zahlreiche und gut erhaltene Bazillen gefunden, so dass ich mich von der Behauptung Sudakewitschs über den Kampf der Zellen mit den Bazillen nicht überzeugen konnte.

Man erkennt oft schon mit geringer Vergrößerung die bazillenhaltigen Zellen daran, dass dieselben statt des gelben, feinkörnigen oder des mittels Methylenblau rötlich gefärbten, großkörnigen Pigmenthaufens eine wabige, vakuolisierte Stelle zeigen, in und neben welcher eben die Bazillen liegen. Man kann sagen, dass die Anwesenheit der Bazillen gewöhnlich zum Schwunde des Pigmentes führt. (Taf. V, Fig. 7.)

Im Jahre 1889 beschrieb ich Leprabazillen in den Nervenzentren, in einem einzigen Falle im Gehirn und in zwei Fällen im Rückenmark, namentlich in den Ganglienzellen der Vorderhörner. In sechs untersuchten Fällen konnte ich die von Chasiotis erwähnte Lage von Bazillenmassen außerhalb zelliger Elemente frei oder in Lymphgefäßen nicht nachweisen, ebensowenig wie ich bei solchen Lepraformen, welche im Leben syringomyelitische Erscheinungen aufgewiesen hatten, Höhlenbildungen und Bazillen etwa in der Höhlenwandung beobachten konnte. Die Bazillen lagen ebenso wie in den Spinalganglien im Innern der Nervenzellen.

Die Nervenwurzeln, namentlich die hinteren, enthalten weniger intakte Nervenfasern und mehr zellarmes Bindegewebe, in welchem Bazillen nicht nachweisbar waren.

Zunächst muss betont werden, dass man auch im Protoplasma vollkommen normaler Nervenzellen der Vorderhörner einzelne Bazillen findet. Hier liegen dieselben zwischen den chromatischen Elementen oft in der Nähe des Kernes inmitten des Pigmentes, manchmal in den Protoplasmafortsätzen.

Die bisher beschriebenen Veränderungen des Rückenmarkes bei Lepra stimmen mit der Natur der Leprabazillen überein, während es mir nicht ganz klar ist, auf welche Weise der Leprabacillus Höhlen im Rückenmarke hervorbringen konnte.

In der That wurde von Zambaco Pascha die Meinung aufgestellt, dass die Morvansche Krankheit und die Syringomyelie lepröser Natur seien, und er behauptet, auch einen Fall lepröser Syringomyelie gefunden zu haben. Es ist ja möglich, dass einmal ein an Syringomyelie Erkrankter auch Lepra bekommen kann oder umgekehrt, und dass dann in den Erkrankungsherden des Rückenmarkes Bazillen zu finden sind; ich habe aber mehrere Fälle von Syringomyelie sehr sorgfältig auf

Bazillen untersucht, ohne solche zu finden, ebensowenig wie andere Untersucher. Allerdings wäre es auch möglich, dass einmal im Rückenmarke selbst sich ein Leprаherd lokalisiert und zu Syringomyelien Anlass gäbe. Eine solche seltene Lokalisation scheint ein von ZAMBACO PASCHA und ein von SCHLESINGER beschriebener Fall darzustellen.

Milchdrüse. Es gelang uns im spärlichen Sekrete einer ältlichen Leprösen zahlreiche Bazillen, teils frei, teils in Form von kleineren oder größeren Kolonien zu finden, während in der Milch einer säugenden an Nervenlepra Leidenden solche nicht entdeckt werden konnten. In Fällen gemischter Lepra waren durchscheinende gelbliche Infiltrate oder Knötchen im Warzenhofe oder in der Warze selbst vorhanden. Dieselben waren zum Teil erodiert oder oberflächlich gespalten und ließen ein dünnes bazillenreiches Sekret erkennen.

An vielen Stellen dringen nun einzelne Bazillen oder Bazillenkugeln in die Membrana propria und in die Epithelschichten ein. Dasselbe bemerkt man auch im Bereiche der Acini, man erkennt hier die Bazillen nicht nur zwischen den Drüsenzellen, sondern sicher auch im Innern derselben, wo sie namentlich dicht dem Kerne anliegen. Die lepröse Wucherung sitzt besonders in der Umgebung der Ausführungsgänge.

Hoden. Oft ist die Funktion des Hodens schon im ersten Jahre der Erkrankung aufgehoben, bald stellt sich auch eine gleichmäßige oder wulstige Vergrößerung oder eine Verhärtung und Verkleinerung, oder aber auch eine schlaffe Atrophie desselben ein. — In vielen Fällen handelt es sich zunächst um eine knollige Schwellung des Nebenhodens, indem in der Wand der Kanäle lepröses Gewebe mit Bazillen auftritt. Die Veränderungen des Hodens sind in der Regel zunächst interstitieller Natur. Die Bazillen finden sich zunächst in den größeren Plasmazellen; bald tritt nun eine ungemeine Verdickung der Membrana propria der Samenkanälchen auf. Die Kanälchen sind durch die interstitielle Wucherung zusammengedrückt. In anderen Fällen hingegen sind die Samenkanälchen zu zahlreichen untereinander verschmelzenden großen Bazillenkolonien erfüllt.

ARNING fand bei einem jungen Mädchen die Ovarien von Bazillen durchsetzt. — Ich selbst fand manchmal mäßige chronische Reizungszustände der Ovarien aber auch ohne dieselben Bazillenkolonien in der Umgebung der Schläuche und der Follikel zwischen den Spindelzellen, stellenweise konnte ich selbst im Innern von Follikeln vereinzelte Leprabazillen im Innern von Epithelzellen des Stratum granulosum ja einmal selbst in der Eizelle von einer hellen Zone umgeben, erkennen. Eine chronische lepröse Oophoritis beschreibt auch GLÜCK.

Die Niere ist sehr selten leprös erkrankt; nicht selten findet sich aber die Niere anderweitig verändert, so dass oft die Nierenkrankheit die nächste Todesursache abgiebt.

Lymphdrüsen. Am meisten infiziert sind in der That jene Lymphdrüsen, welche den leprös affizierten Gegenden entsprechen, namentlich die Halslymphdrüsen, die Axillar- und Inguinaldrüsen. In vielen Fällen fanden wir noch die retroperitonealen und mediastinalen Drüsen leprös verändert. — Dieselben sind vergrößert, rötlich oder gelblich transparent, oft mit derbkäsigen oder hyalinen Einlagerungen, oft der Nebenniere ähnlich. In ganz alten Fällen finden sich auch verkalkte Stellen. — Man findet hier Bazillen im Innern von Zellen, welche offenbar den gequollenen Endothelien entsprechen. Es handelt sich im weiteren Ver-

laufe auch hier um die Entwicklung großer Zellen, selbst von Riesenzellen bis zu 0,04 mm Durchmesser. Diese Riesenzellen liegen im Innern von Räumen des interfollikulären Gewebes; die zahlreichen Kerne befinden sich im Centrum der Zelle, während das reichliche Protoplasma rings um den Kernhaufen von kleineren und größeren Vakuolen durchsetzt ist. — In meinen Präparaten konnte der Ursprung dieser Zellen von den Lymphbalkenendothelien deutlich verfolgt werden.

Es hat sich eine wahre Symbiose zwischen Zellen und Bazillen herangebildet, indem lebenskräftige Bazillen sich in lebenskräftige Zellen begeben; die Bazillen bilden dort allmählich Kolonien, während die Zellen wachsen und deren Kerne sich vermehren. — Während im ersten Stadium die kleinen Lymphzellen Bazillen nicht enthalten, sind hier diese Elemente entartet und enthalten zum Teil Bazillen.

Was die größeren Gefäße, Venen und Arterien betrifft, hat schon Danielssen in manchen Fällen Verdickung, bedingt durch speckige Auflagerung, beschrieben.

Periarteriitis leprosa ist selten, und findet sich an den Arterien mehr die Intima in Form einer bazillären Endarteriitis ergriffen. Infolge dieser Veränderung kann Verengerung und selbst thrombotischer Verschluss der Gefäße eintreten. L. Glück hat diese Befunde bestätigt, indem dieser Autor noch betont, dass auch Gefäße, namentlich Venen, welche nicht leprös erkrankten Stellen entsprechen, leprös erkranken.

Die Milz wurde genauer von Neisser, Wynne, Leloir sowie von mir selbst und dann von Rickli untersucht. Nach meinen Erfahrungen finden sich in der Milz immer Bazillen, auch wenn dieselbe sonst wenig verändert erscheint. Hier sitzen einzelne Bazillen in größeren Pulpazellen, welche die wandlosen Venen auskleiden. In anderen Fällen erkennt man säurefeste undeutlich begrenzte rötliche Flecken und Streifen, oft längs der Trabekel gelegen, welche aber nicht Herde von Leprabazillen darstellten, wie dies in anderen Fällen allerdings vorkommt. Es handelt sich vielmehr um eine Durchtränkung des Gewebes mit einer eigentümlich färbbaren Substanz. Wieder in anderen Fällen ist die Milz bedeutend vergrößert, derb, mit verdickten Trabekeln; besonders dort, wo auch die Lymphdrüsen Riesen- und Virchowsche Zellen enthalten, findet man solche auch in großen Mengen in der Milz, namentlich im Pulpagewebe zerstreut, zusammen mit Plasmazellen. In seltenen Fällen handelt es sich um ein vergrößertes derbes Organ mit zahlreichen größeren Lepraknoten.

Das Knochenmark ist gewöhnlich graurot, sulzig, mit zahlreichen Myeloplaxen sowie großen Markzellen mit lappigem Kerne, besonders aber große ovale oder polygonale, dunkelgelb gefärbte, 30—40 μ messende Körper mit größeren Vakuolen, welche zum Teil mittels Safranin-Jod rötlich gefärbt werden. Diesen Gebilden liegen oft rundliche Kerne an, deren Fortsätze einen Teil dieser großen Gebilde umgreifen. Nun erscheint es mir höchst interessant, dass im Knochenmarke in zwei Fällen die Leprabazillen bloß in diesen Gebilden anzutreffen sind, welche wohl den Hämatoblasten der Autoren entsprechen (Taf. VI, Fig. 9).

Sawtschenko hat die Invasion von Bazillen, namentlich in die Haversschen Kanäle demonstriert, indem in der Folge Knochenresorption auftritt. Aber auch umschriebene, von Lepragewebe gebildete Knoten werden im Knochen selbst, namentlich in der Spongiosa der Phalangen gefunden. Die Röntgenaufnahmen von Extremitäten zeugen ebenfalls von regelmäßigen mit Knochenschwund, Frakturen, Sklerose und Anky-

losen einhergehenden Veränderungen der Phalangen, namentlich bei Nervenlepra.

Auch an den großen Gelenken beschrieb HANSEN und LOOFT bei Nervenlepra eine Art von Arthropathie mit Knorpelusur.

Darm. ARNING, HANSEN und LOOFT führen die so häufigen Darmgeschwüre bei Lepra auf Tuberkulose, selten auf andere nicht lepröse Erkrankungen zurück. REISNER beschreibt Darmgeschwüre, welche sich durch ihre scharfen Ränder, durch ihre markige Infiltration von den tuberkulösen unterscheiden. In denselben finden sich keine miliaren Knoten, wohl aber zahllose Bazillen mit den Charakteren der Leprabazillen.

In drei Fällen von gemischter Lepra fand ich Darmgeschwüre, welche in zwei Fällen ringförmig waren, mit stark pigmentierten Rändern und Grund. An den entsprechenden Stellen des Peritoneums fanden sich hier kleine sklerotische Tuberkeln; mikroskopisch wurden hier weder Tuberkel- noch Leprabazillen gefunden. In einem dritten Falle fanden sich neben ausgebreiteten tuberkulösen Geschwüren des Dünn- und Dickdarmes auch ausgebreitete, speckig infiltrierte, gelbliche, zum Teil oberflächlich erodierte Stellen lepröser Natur, wobei die speckige Infiltration aus großen protoplasmareichen Zellen mit massenhafter Bazillenlagerung in Zellen und Lymphräumen bestand. Sowohl in diesem als in einem anderen Falle, in welchem keine leprösen Darmgeschwüre nachgewiesen werden konnten, fanden sich Leprabazillengruppen im Darmschleime.

Leber. Die Veränderungen an der Leber sind diffuser, hauptsächlich interstitieller Natur. Das Organ ist derb, mit schon makroskopisch sichtbarer Verbreiterung des interstitiellen Gewebes. Dasselbe ist zum Teil aus kleinen einkernigen Rundzellen gebildet, welche namentlich die Gefäßwandung durchsetzen. In vielen Fällen enthalten diese Rundzellen einzelne oder selbst massenhafte Bazillen; doch habe ich Fälle gesehen, in welchen das interstitielle Gewebe frei von Bazillen war, während dieselben manche Plasmazellen der intralobulären Gefäße ein nehmen. RICKLI konnte die Angabe CORNILS bestätigen, dass auch die Leberzellen stellenweise Bazillen enthalten.

Ich fand die Leber vergrößert und etwas fetthaltig, das interstitielle Gewebe etwas verbreitert, ebenso das Gewebe in der Umgebung der Zentralvene. Schon bei geringer Vergrößerung konnten diese Stellen durch ihre rötliche Färbung (mit ZIEHL und mit Methylenblau) erkannt werden. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man hier lepröse Herde, welche aus großen, gewöhnlich einkernige Bazillen enthaltenden Zellen gebildet sind. Außerdem sieht man hier Plasmazellen, gewöhnlich keine Bazillen enthaltend. Zwischen den Leberzellen kann man oft Züge Bazillen haltender großer, vakuolärer Zellen, wohl endothelialer Natur, mit Bazillen, größere und kleinere gelbliche Schollen, wie Blutkörperchen gefärbt und Pigment enthalten, verfolgen. Dieselben dürfen nicht mit Leberzellen verwechselt werden und scheinen ähnliche Bedeutung zu haben, wie jene bezillenhaltigen gelben Massen des Knochenmarkes.

Ich habe die Amyloidentartung der Leber in mehreren Fällen von Lepra betont, und wurde dieselbe auch von anderen Untersuchern, wie CORNIL, NEISSER, RICKLI u. s. w. gesehen. Besonders in diesem Organ findet man öfters Bakterienassociationen namentlich mit pyogenen Kokken.

Nicht selten fand ich Leprabazillen in den geschwellten Sehnenzellen amputierter Extremitäten. HALLOPEAU beschreibt auch eine akute

lepröse Tendovaginitis. Muskelfasern selbst sind hyalin oder zellig entartet, oft wahre Riesenzellen bildend, in welche ebenfalls Bazillen einwandern können; ähnliches beschreibt Recklinghausen.

Eigentümlich erscheint das Ergriffensein gewisser Knorpel, welche manchmal zellig entartet sind und den Sitz lepröser Wucherung bilden können, besonders kommen hier die Nasen- und Ohrenknorpel in Betracht. In seltenen Fällen findet man bei Leprösen auch lepröse Wucherung des Periostes selbst mit Knochenresorption. In gewissen Organen sind lepröse Veränderungen sehr selten, so in den Nieren und im Gehirn. Bazillen fand ich bloß in einem Falle im Gehirn, selten in der Magenwandung, manchmal im Pankreas, in der Hypophyse, in der Schilddrüse, in der Prostata, häufiger in den Nebennieren, bei sonst normaler Struktur, in größeren Zellen längs der kleinsten Gefäße gefunden. — Auch für anscheinend normale Nieren und für die Darmwand konnte ich es als einen wesentlichen Charakter des leprösen Prozesses betonen, dass Leprabazillen in gewissen, kleinste Gefäße begleitenden Zellen selbst in ganz normalen Organen vorkommen können.

2. Bakterienassoziationen.

Oberflächliche Leprome enthalten gewöhnlich außer den Leprabazillen noch andere Bakterien, am häufigsten Eiterkokken, sowie eigentümliche Bazillen der Diphtheriengruppe. Dieselben kommen fast in jedem tödlichen Falle von Lepra nicht nur in der Haut, sondern auch in den inneren Organen vor. — In einem Falle von tuberkulöser Lepra mit katarrhalischer Pneumonie wurden durch Kultur die Pneumoniekokken nachgewiesen, ebenso in den Fällen von tuberkulöser Lungenaffektion der Tuberkelbacillus, in einem Falle mit Pneumoniekokken associiert, sowie mit einem zugespitzten Bacillus, welcher dem Leprabacillus gleicht, doch nach Ehrlich nicht gefärbt wird und nicht pathogen ist, offenbar ein Spindelbacillus. Die Leber enthielt zweimal den Staphylococcus aureus. In einem Falle wurde in einem Mediastinalganglion der Bacillus des blauen Eiters entdeckt, endlich fanden sich in einem Falle in vergrößerten, eiterig geschmolzenen Lymphdrüsen sowie in Abscessen, für Tiere septische Streptokokken. Auch in gangränösen Partien fand sich dieser Eitercoccus zugleich mit Fäulnisbakterien, sowie einmal ein Streptothrix. Die so häufigen Associationen dürfen uns nicht wunder nehmen, indem die zahlreichen Geschwüre und Nekrosen ebenso viele Eingangspforten für diese Bakterien bilden.

Durch histologische Untersuchungen konnte in mehreren Fällen das Verhältnis der associierten Bakterien zum Leprabacillus beobachtet werden. So konnte ich nachweisen, dass die associierten Streptokokken nicht so sehr zur Bildung als zur Entartung von Knoten Anlass geben. Auch haben wir gesehen, dass die Streptokokken im Vereine mit Leukocyten, welche sich mit Leprabazillen füllen können, in das in Bazillen erstarrte Gewebe eindringen, um Abscesse zu bilden. Auch die Erweichung lepröser Herde der Lunge geht oft mit Streptokokkeninvasion einher, während hepatisierte Herde der Lepralunge oft die Pneumokokken im fibrinösen Alveoleninhalte beherbergen. Wir haben auch ausgedehnte Staphylokokkenembolien bei septischen und pyämischen Prozessen bei Lepra beschrieben. Es ist noch zu betonen, dass die Bakterienassociation namentlich mit Streptokokken oft zugleich eine ungeheure Vermehrung der Leprabazillen zur Folge hat.

3. Ueber Toxine bei Lepra.

Während ich früher annehmen zu dürfen glaubte, dass der Leprabacillus mehr auf mechanischem Wege wirkt, ist es jetzt wohl als unzweifelhaft zu betrachten, dass derselbe sowie die meisten pathogenen Bakterien durch eigentümliche chemische Substanzen zur Wirkung gelangt. Obwohl es bisher nicht gelungen ist, Lepratoxine in größerer Menge oder selbst mit Sicherheit darzustellen, besitzen wir dennoch genügende Beweise für deren Vorhandensein.

1. Zunächst zeigt schon die Histologie der Lepra, dass durchaus nicht immer ein gerades Verhältnis zwischen den leprösen Veränderungen und der Anzahl der Bazillen besteht. Allerdings findet man bei Knotenlepra so große Mengen von Bazillen in den leprösen Produkten, dass dieselbe zum großen Teile aus Bazillen zu bestehen scheinen. Hier haben dieselben, wie wir gesehen haben, eine sehr geringe Reizwirkung sowohl auf die Leprazellen selbst als auf die Umgebung. Bei der Nervenlepra hingegen findet man gewöhnlich sehr wenige Bazillen, welche aber dennoch ausgebreitete und tiefe Veränderungen hervorrufen, welche offenbar nicht direkt von der Gegenwart der Bazillen, sondern von deren Produkten hervorgerufen werden. Auch die Thatsache, dass man in der Umgebung der Bazillen und überhaupt in leprösen Produkten oft diffus verbreitete säurefeste, wenn auch blasse Substanzen findet, weist darauf hin, dass die Substanz aufgelöst wird und hierauf eine gewisse Fernwirkung ausüben kann.

2. Ein weiterer Beweis für die Existenz gewisser Toxine ist die von uns sowie von anderen nachgewiesene Empfindlichkeit Lepröser gegenüber dem Kochschen Tuberkulin, welche ich auf die Eigenschaft derselben zurückführen möchte, die Bazillen und deren Produkte aufzulösen und toxische Substanzen in Freiheit zu setzen. Das Tuberkulin wirkt nach unseren Beobachtungen bei Leprösen anders als bei Tuberkulösen, so dass die Vermutung Arnings und Briegers, dass das Tuberkulin bei Leprösen nur dann wirkt, wenn Tuberkulose vorhanden ist, ausgeschlossen werden kann. In der That haben wir Lepröse, welche in charakteristischer Weise reagiert hatten, nach dem Tode sorgfältig untersucht, ohne in mehreren Fällen eine Spur von Tuberkulose mikroskopisch und durch das Experiment gefunden zu haben. In der That haben später andere Forscher die Eigentümlichkeit der Reaktion bei Leprösen bestätigt. Dieselbe besteht wesentlich in folgendem: 1. Es bedarf bei Leprösen derselben oder einer etwas großen Dosis, um die fieberhafte Reaktion auszulösen. Öfters erscheint das Fieber erst nach wiederholten Injektionen. 2. Während bei Tuberkulose die allgemeine Reaktion 6—8 Stunden nach der Injektion beginnt, erscheint das Fieber bei Leprösen in der Regel 24 Stunden, seltener 12 Stunden nach der Einspritzung. 3. Die Temperaturerhöhung und die das Fieber begleitenden Erscheinungen dauern länger bei Leprösen. 4. Während bei Tuberkulose sich das Fieber nach einer Einspritzung selten mehrere Tage wiederholt, ist dies Verhalten bei Leprösen die Regel. Die Wiederholungen haben hier denselben Typus wie der erste Anfall und erscheinen am nächsten Tage, oft nach dem dritten etwa zu derselben Stunde wie der erste Anfall. 5. Während bei Tuberkulose bei genügender Distanzierung der Injektionen eine Akkumulatien der Wirkung des Mittels selten beobachtet wird, ist

diese Erscheinung bei Lepra besonders in Fällen, wo mehrere Tage hindurch täglich geimpft wurde, die Regel und trat schon nach Dosen von 2—3 mg ein. Es entstanden so ein hoher Grad und eine lange Dauer des Fiebers. 6. Während bei Tuberkulose die lokale Reaktion in der Regel von Anfang an zugleich mit dem Fieber hervortritt, fehlt dieselbe gewöhnlich während der ersten fieberhaften Reaktionen der Leprösen und erscheint gewöhnlich erst nach mehrtägiger Behandlung. 7. Während die lokale Reaktion bei Tuberkulose gewöhnlich hochgradig ist, ist jene bei Knotenlepra anfangs unbedeutend und erst während späterer Fieberanfälle entsteht bedeutende Empfindlichkeit, Rötung und Schwellung der leprösen Infiltrationen und in der Umgebung der Lepraknoten, welche Erysipel vortäuschen kann. Nach Ablauf der Reaktion entsteht gewöhnlich Abfall und Verblassung der leprösen Infiltration sowie Vertrocknung der Knoten, welche an der Oberfläche erodiert von trockenen Krusten bedeckt sind. Hierdurch können augenfällige Schwellungen und durch dieselben erzeugte Symptome sowie Aphonie und Atembeschwerden verschwinden. 8. Bei Nervenlepra, welche sich dem Mittel gegenüber oft sehr empfindlich, in anderen Fällen ziemlich refraktär erweist, sonst aber denselben Typus der Reaktion zeigt wie die tuberkulöse Lepra, ist die lokale Erkrankung oft unbedeutend. Manchmal erscheint das Fieber hier schneller als bei Tuberkulosen, in manchen Fällen erkennt man bedeutende Rötung der leprösen Flecken, Besserung des Allgemeinbefindens des Intellekts und die Wiedererlangung der Empfindlichkeit anästhetischer Stellen, schnelles Vertrocknen pemphigoider Eruption und bessere Beweglichkeit atrophischer Extremitäten.

In einzelnen Fällen war der Organismus der Leprösen dem Tuberkulin gegenüber ungemein empfindlich, so dass 0,8 mg Tuberkulin wochenlang andauerndes hohes Fieber mit alarmierenden Nebenerscheinungen (Glieder- und Kopfschmerzen, Erbrechen, Bewusstlosigkeit), hervorbrachte.

Die Verschiedenheit der Reaktion bei Leprösen ist wohl darauf zurückzuführen, dass der Leprabacillus der tötenden und auflösenden direkten oder indirekten Wirkung des Tuberkulins länger widersteht, und dass bei der ungemein großen Menge der Bazillen dieselben nach und nach geschädigt werden, zunächst durch das Tuberkulin selbst, dann aber durch das Freiwerden der aus den leprösen Herden stammenden tuberkulinähnlichen Produkte. Hierdurch erklärt sich auch die oft progressive Steigerung der Reaktion. Es handelt sich also offenbar um einen Circulus viciosus, indem immer neue Herde zur Bildung von Tuberkulin oder Leprin angeregt werden. Die schneller eintretende Reaktion bei Nervenlepra kann vielleicht eben durch die Gegenwart von Toxinen erklärt werden, welche infolge der Tuberkulinwirkung schneller Fieber auslösen als die noch intrabazillären Substanzen.

Die Tuberkulinreaktion Lepröser ist wohl kaum als eine spezifische zu betrachten, indem ja auch verschiedene andere Substanzen, so Chaulmoograöl, Garjunbalsam, Kantharidin, Jod ähnliche Reaktionen bei Leprösen hervorrufen. Dennoch aber müssen wir zugeben, dass der lepröse Prozess den Organismus in eigentümlicher Weise diesen Substanzen gegenüber sensibilisiert, und kommen wir nicht über die Annahme hinweg, dass sich in den leprösen Geweben eine spezielle chemische Substanz befinden muss, auf welche das Tuberkulin derart einwirkt, dass von hier aus Stoffe in Aktivität treten, welche einesteils

die Lokalreaktion verursachen, andererseits sich im Organismus verbreiten und zu Allgemeinerscheinungen Anlass geben, namentlich letztere zeigen oft die Charaktere einer ferment- oder enzymartigen Wirkung, so dass in diesem Sinne offenbar von Lepratoxinen gesprochen werden darf.

3. Auch im natürlichen Verlaufe der Lepra finden sich übrigens ähnliche Erscheinungen, namentlich ist das periodische Fieber im Initialstadium der Krankheit, welches gewöhnlich mit Kongestionen und Erythem einhergeht, offenbar mit der Tuberkulinreaktion zu vergleichen. Dieses Fieber ist wenigstens nach meinen Erfahrungen auf die ersten versteckten Lepraherde, namentlich in den Lymphdrüsen zurückzuführen, aus welchen Herden infolge verschiedener Reize Lepratoxine frei werden. Aber auch später, bei manifester Lepra, erscheinen zeitweise Fieberanfälle mit Turgeszenz der Leprome und mit neuen Eruptionen, und führen diese Anfälle so wie bei Tuberkulose zu einer Erschwerung der Krankheit.

4. Noch deutlicher ist die Rolle der Toxine bei Nervenlepra, indem hier das Fieber und die zugleich auftretenden Erytheme, welche gewöhnlich keine Bazillen enthalten, offenbar einer Toxinwirkung entsprechen. Ebenso geht die Schwellung der Nerven, welche einem spezifischen Reiz ihren Ursprung verdankt, ohne augenscheinliche Vermehrung der Bazillen einher. Ich habe deshalb angenommen, dass in den beiden Formen der Lepra allerdings wenige beständige Varietäten des Bacillus zur Wirkung gelangen, deren eine eine besondere Predilektion für das sensitive Nervensystem besitzt und hier reichlich Toxine produziert, welche das Nervensystem in der Art einer chronischen Intoxikation mit eigentümlicher Degeneration sensibler Neuronen verändert.

5. Es ist mir einmal gelungen, aus den Organen lepröser Kadaver besonders aus Knoten der Haut, der Milz, der Lymphdrüsen, welche ungeheure Massen von Bazillen enthielten, eine Substanz zu gewinnen, welche auf Lepröse ebenso wirkte wie das Tuberkulin. Die Organe wurden zu diesem Zwecke mit Glycerinbouillon fein zerrieben und im Wasserbade bis zur Sirupdicke eingeengt und durch Filterpapier filtriert. Leider gelang es mir in anderen Fällen ebenso wenig wie Scholtz und Klingmüller ein ähnliches Produkt zu gewinnen, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass in den meisten Fällen die Lepra nicht als solche zum Tode führt. Anderseits wäre es auch möglich, dass nicht der Leprabacillus, sondern andere associierte Bazillen oder krankhafte Prozesse die tuberkulinähnlich wirkende Substanz bereitet haben.

Das von Caraquilla bereitete Serum, welches zunächst durch Einverleibung von Blut, dann von zerriebenen Lepraknoten, endlich von Kulturen, welche aus Lepraprodukten erhalten wurden, scheint manchmal ebenfalls eine Reaktion auszulösen, welche zur Besserung führen kann, doch ist es wohl ausgeschlossen, dass diese Reaktion irgendwie spezifisch sein könne, indem mittels der älteren Methoden nur ganz kleine Mengen von Leprastoffen den Tieren einverleibt wurden, während die verwendeten angeblichen Leprakulturen der Beschreibung nach entschieden mit Lepra nichts zu thun hatten.

4. Diagnose und Behandlung.

Wir können hier auf die klinische Diagnose der Lepra nicht näher eingehen, die Angaben in Hansens Beitrag sowie jene über die Topographie des Leprabacillus liefern uns hierüber wertvolle Fingerzeige; was die Unterscheidung der Leprabazillen von ähnlichen Bakterien be-

trifft, haben wir namentlich die bei Lepra häufigen Diphtherideen sowie die Tuberkelbazillen daraufhin gewürdigt. Der von DEAN beobachtete Bacillus der Rattenlepra ist wohl der dem menschlichen Leprabacillus am nächsten stehende. Derselbe verursacht bei Ratten eine ganz lepraähnliche Erkrankung der Haut und der inneren Organe, in welchen der Bacillus ebenso angeordnet ist wie beim Menschen. Die Krankheit ist nur auf Ratten übertragbar, welche Eigenschaft allenfalls zur Unterscheidung der Bazillen herangezogen werden könnte, nachdem in meinen Versuchen die Lepra auf Ratten nicht übertragbar ist, bloß einmal entwickelten sich einige bazillenhaltige Knötchen. Auch bei dieser Krankheit konnten aus dem Organismus der kranken Ratten Diphtherideen analog jenen von mir bei Menschen beschriebenen gewonnen werden.

Neuestens wurde eine lepraähnliche Krankheit von PLEHN in Kamerun beschrieben. Es handelt sich um Fälle, welche gruppenweise auftreten können und bei oberflächlichem Untersuchen den Eindruck von Lepra hervorbringen, doch können die von PLEHN konstatierten Unterschiede, besonders aber das Fehlen der Bazillen die Diagnose sichern. Nach PLEHN fehlen 1. zunächst die oberflächlichen Geschwülste; 2. bleibt das Gesicht frei; 3. fehlen die nervösen Störungen und 4. die Verdickung der Nerven; 5. die Knoten, welche in der Tiefe des Gewebes sitzen, enthalten Filarien; 6. in einem Prozent der Fälle bestehen Fleuren und verschiedene andere Eruptionen, sowie Fußgeschwüre, Abstoßen von Phalangen sowie Elephantiasis, welche wahrscheinlich auf die Gegenwart von Filarien zurückzuführen ist.

Die Diagnose der Knotenlepra bietet keinerlei Schwiergkeiten, wie dies aus den Ausführungen von HANSEN hervorgeht. Allerdings muss betont werden, dass oft nicht nur im Nasenschleime, sondern auch in den Knoten Bazillen fehlen können. In letzteren, besonders in sehr alten Fällen, in welchen, wie wir gesehen haben, die lepröse Wucherung durch ein skleröses Gewebe ersetzt werden kann; aber auch in diesen Fällen können wir bei konsequenter Untersuchung zeitweise Bazillen entdecken. Bei beginnender Lepra, wo noch keine Knoten vorhanden sind, sowie auch bei Nervenlepra mit Flecken oder tiefen Infiltrationen findet man öfter Bazillen in der eiterigen, durch Vesikatorien erzeugten Flüssigkeit, namentlich über den veränderten Hautstellen. Neuerdings hat noch LEVEDDE & PAUTRIER empfohlen, in zweifelhaften Fällen etwa 5—6 g Jodcalium zu verabreichen, worauf eine reichliche Sekretion der Nasenschleimhaut eintritt, in welcher dann häufig Bazillen gefunden werden. Trotz dieser diagnostischen Hilfsmittel, welchen wir auch die oben beschriebene eigentümliche Reaktion auf Tuberkulin hinzuzählen können, giebt es doch Fälle, welche lange Zeit zweifelhaft bleiben. Namentlich solche, welche als frische oder abortive Formen oder als paralepröse Veränderungen aufgefasst werden. Wir können die letzteren Formen überhaupt nicht anerkennen, indem zuletzt auch HANSEN die schwache Begründung paralepröser Veränderungen betont hatte, da bei 147 Nachkommen von Leprösen keinerlei Degenerationszeichen, namentlich auch keinerlei Verdickung des Nervus auricularis magnus und ulnaris gefunden wurde, was ich aus unserem Materiale bestätigen kann.

Auch abortive Formen bin ich einstweilen nicht geneigt anzunehmen, indem die diesbezüglichen Publikationen auf mangelhaften und nicht lange genug fortgesetzten Untersuchungen zu beruhen scheinen.

Wir sind deshalb auch überzeugt, dass weder Syringomyelie noch die MORVANsche oder RAYNAUTsche Krankheit, noch Ainhum noch ver-

schiedene Degenerationen und degenerative Stigmata, noch verschiedene Muskelatrophien oder Neuritiden, Pachidermien oder Sklerodermien mit Lepra verwechselt werden dürfen, doch können allerdings Komplikationen mit diesen Krankheiten bei Lepra vorkommen, oder aber kann die Lepra diesen Krankheiten ähnlich erscheinen. Aber auch in diesen Fällen gesellen sich häufig mit der Zeit deutliche Leprasymptome hinzu, und man kann dann gewöhnlich auch Bazillen nachweisen.

Was die Behandlung der Lepra betrifft, wird diese Krankheit wohl von den meisten Autoren als unheilbar bezeichnet, obwohl, wie wir gesehen haben, es manchmal vorkommt, dass die Kranken jahrelang und jahrzehntelang keine neuen Eruptionen sowie keinerlei Fortschreiten der krankhaften Veränderungen mehr zeigen, indem in den sklerösen oder narbigen Produkten nichts Lepröses mehr nachgewiesen werden kann. Auch diese Kranken gehen mit der Zeit so wie die Leprösen überhaupt hauptsächlich an profusen Diarrhöen, Marasmus, Dysenterie, an Lungentuberkulose, nach meinen Beobachtungen besonders an Nephritis zu Grunde. Fälle, welche in weniger als einem Jahre zum Tode führten, sind selten. Die Leprösen leben im Durchschnitte 5—10 Jahre, doch habe ich Fälle von 40—60jähriger Dauer beschrieben.

Günstige hygienische Verhältnisse, namentlich Hautpflege und günstige Ernährung können die Symptome bessern und die weitere Entwicklung der Lepra lange Zeit aufhalten, auch giebt es Mittel, welche eine mehr oder minder spezifische Wirkung auf die leprösen Prozesse ausüben, wie wir dies von Tuberkulin, Jod, Chaulmoogra u.s.w. wissen. Wir haben gesehen, dass der durch diese Mittel erzeugten Reaktion in der Regel eine auffallende Besserung folgt, und es ist zweifellos, dass durch sorgfältige und lange dauernde Behandlung mit derartigen Mitteln dauernde Resultate zu erreichen sind.

Litteratur.

Wir haben die im II. Bande dieses Handbuches von Hansen angeführten Litteraturangaben hier nicht wiederholt und verweisen auf sie.

Arning, Leprabazillen in Nervenlepra. Vers. d. Naturf. u. Aerzte, 1886. — Ders., Zur Frage der visceralen Lepra. D. derm. Gesellsch., 1894, Bd. 4.

Babes, V., Bacilles de la lèpre et de la tuberculose. Compt. rend. de l'Acad. des sciences, Paris 1883. — Ders., Der Leprabazillus und die Histologie der Lepra. Monographie, Karger, Berlin, 1898. — Ders., Die Lepra, Monographie in Nothnagels Pathologie u. Therapie, Wien, Hölder, 1901. — Ders., Rapport über Lepra in Rumänien. Intern. Dermatologencongress, Berlin 1904.

Babes-Moscura, Observ. sur la lèpre pulmonaire. Arch. de méd. experim., 1899, 2. — Dies., Sur les toxines de la lèpre. Congr. internat. d'hygiène, Paris, 1900.

Beaven Rake, Rep. on leprosy and the Trinidad lepra-asylum, 1893.

Cornil-Babes, Les Bactéries, Paris 1884, Alcan.

Cornil & Suchard, Arch. de physiologie, 1882.

Dean, G., Observ. on a leprosy-like disease of the rat. Centralbl. f. Bakt., 1904. Journ. of Hyg., 1905, vol. 5.

Deycke Pascha, Lepra in der Türkei. Internation. Dermatologenkongress, 1904, Sept., Bd. 1.

Glück, L. & Wodynski, R., Die Lepra d. Ovarien. Arch. f. Derm. u. Syph., 1903, Bd. 67.

Hallopeau & Vieillard, Poussée aigue de lepre dans les gaines tend. Soc. franç. de derm., 1904, Febr.

Hansen, G. A., Medizinische Gesellschaft in Christiania, 1872. — Ders., Paraleprose. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 38.

van Houten, A successful attempt to cult the Bac. Lebrae. Journ. of Path. and Bakt., 1902, vol. 8.

Jansselme-Morax, Manifestations oculaires de la lèpre. Ann. d'oculistique, 1898.

Iwanow, W., Sur le sort des bacilles de la lèpre dans l'organisme des cobayes. Ann. Inst. Past., 1902, Oct.
Karlinski, J., Z. Bakteriologie d. Lepra. Verh. d. VIII. Congr. d. deutsch. derm. Ges., Serajevo, 1893, Sept.
Kedrowski, W., Ueber die Kultur der Lepraerreger. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1892, Bd. 37.
Klingmüller, V., Zur Pathologie u. Pathogenese d. Lepra maculo-anaesth. Lepra, Bibl. internat., Bd. 3.
Leredde & Pautrier, Diagnost. de la lèpre par l'ex. du muc. nasale après ingest. d'iodure de potass. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902.
Lie, Histologie u. Pathologie der Lepra anaesthetica. V. Internat. Dermatologenkongress, Berlin, 1904, Sept.
Looft, Festschrift für Danielssen, 1893.
Lutz & Unna, Morphologie der Lepraorganismen. Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1886, Bd. 77.
Nicolle, Réproduction expérimentale de la lèpre chez le singe. Sémaine méd., 1905, Bd. 10.
Oppenheim, M., Das Lepraasyl Matunga in Bombay. Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 21. — Ders., Hautatrophie bei Lepra. Ann. f. Dermat. u. Syphilis, 1904, Bd. 68.
Philippson, L., Intorno agli eritemi lebbrosi et alla flebite lebbre. Giorn. ital. della malatti ver., 1899.
Plehn, A., Eine lepraähnl. Krankh. im Kamerungeb. Arch. f. Dermat. u. Syph., 1903, Bd. 64.
Rost, On the pathology and tratement of leprosy. Brit. med. Journ., 1905.
Sakurane, K., Ueber histolog. Veränderungen d. leprösen Haut. Zieglers Beitr., Bd. 32.
Siebert, C., Zur Kenntnis der Jodreaktion der Leprösen. Lepra, Bibl. internat., 1905, Bd. 5.
Thiroux, Contr. à l'étude de la contagion et de la pathogénie de la lèpre. Ann. d'hygiène, 1903, t. IV, color.
Unna, P., Fettgehalt d. Lepra- u. Tuberkelbazillen. Deutsche med. Zeitung, 1896, Nr. 99.
Virchow, R., Die krankhaften Geschwülste, 1864/65.
Vossius, Uebertragungsversuche von Lepra auf Kaninchen. Ophthalmolog. Gesellschaft, Heidelberg, 1884.

Erklärung der Tafel VI — Leprabazillen.

Fig. 1. Leprabazillen aus einem leprösen Knoten. *a* mit Anilin-Safranin, Jod gefärbt. Vergr. 800. Man erkennt in Büscheln angeordnete, zugespitzte, blasse Bazillen, mit chromatischen Körnern. *b* mit Methylenblau gefärbt; *c* aus einem anderen Knoten. Mit polychromem Methylenblau gefärbt, erkennt man hier große metachromatische Körperchen an den Enden oder in der Mitte der Bazillen.

Fig. 2. Diphtherideen aus Lepraorganen gezüchtet. *a* der reichlicher wuchernde Bacillus; *b* der spärlicher und wählerisch kultivierbare Bacillus, in 14tägiger Kultur.

Fig. 3. Die Leprabazillen in den Haarfollikeln und an der Oberfläche der Haut, geringe Vergrößerung. *E* Haarfollikel; *m* Malpighische Schicht; *i* oberflächliche bazillenfreie Schicht der Cutis; *T* Talgdrüse; *L* lepröse Infiltration der tiefen Cutisschichten; *v* Bazillen in einer Gefäßwandung.

Fig. 4. Leprabazillen in der Malpighischen Schicht in einem schwieligen Leprom. Anilin-Safranin, Jod und Methylenblau. Vergrößerung etwa 800. *p* Papille; *v* perivaskuläre Zellwucherung mit Bazillen, namentlich in perivaskulären Elementen *e*; *c* bazillenfreie Leukocyten. Zwischen Papille und Epithel finden sich große bazillenfreie Zellen. *f* Fortsätze der Basalzellen, zwischen welchen Lücken bestehen, die mit den interzellulären Lücken zusammenhängen. *ic* derartige Lücke von bazillenhaltigen Zellen ausgekleidet. Die Riffelzellen *cz* zeigen Kernveränderungen, welche zum Teil mit der Gegenwart von Bazillen in der Umgebung des Zellkernes zusammenhängen. *K* erweiterter perinukleärer Raum, eine kleine Bazillenkolonie enthaltend, welche den erblassten Kern seitlich komprimiert. *K'* zerstreute Bazillen im perinukleären Raume. *K''* bedeutend erweiterter Raum mit komprimiertem Kern. *g* gänzlic herErsatz des Kernes durch eine große Bazillenkolonie.

Fig. 5. Aus einem jungen Lepraknoten der Haut. Behandlung wie in Fig. 4. *c* große ovale Zelle mit vesikulärem Kerne und zwei Kernkörperchen; *c'* größere ähnlich gebaute Zelle mit Bazillen, welche radiär vom Kerne ausgehen; *c''* mit seit-

V. Babes gez.

llen.

licher Kompression des Kernes; *c'''* Leprazelle mit zwei Kernen; c^{IV}, Bazillenhaufen dessen intrazelluläre Lage nicht deutlich ist; c^{V} Plasmazellen ohne Bazillen; *g* Lepragloë zum Teil in Zellen, zum Teil in vorgebildeten Kavitäten (Kanälen) gebildet.

Fig. 6. Große Leprakolonie der Larynxschleimhaut. *lc* Leprakolonie mit eigentümlicher Anordnung der Bazillen und Vakuolen; *Rzv* Riesenzelle mit Bazillen, die Leprakolonie zum Teil umfassend; *z*, *z'* kleinere bazillenhaltige Zellen.

Fig. 7. Leprabazillen in Spinalganglienzellen. Behandlung wie oben, Vergrößerung 1000. *gz* Ganglienzelle mit an die Peripherie gerücktem Kerne. Die Bazillen ähneln jenen der Hühnercholera (bipolar) finden sich zum größten Teil inmitten des sehr vergrößerten pigmentierten Anteiles und sind von einer blassen Zone (Vakuole) umgeben. *b* Bazillen in einer anderen Ganglienzelle; *kcr* sowohl im Protoplasma als im Pigmentanteil mit großen metachromischen Körnern; *v* kleines Gefäß; *c* den perizellulären Raum auskleidende Zelle.

Fig. 8. Lepröser Abscess der Haut, bei geringer Vergrößerung. *t* Blättrig angeordnete Abscesskapsel, mit zum Teil von Zellen und Bazillen ausgekleideten Spalten; *z* dicke innere Schicht der Abscesswand, welche hauptsächlich aus Bazillenmassen besteht, in dieselben sind größere blasenförmige Kerne eingelagert und scheint es, dass die Bazillen wesentlich in den diesen entsprechenden Zellen liegen (*lz*). Im Inneren des Abscesses findet man zahlreiche bazillenhaltige, polynukleäre Leukocyten, mit eigentümlich fädig-retikulärer Veränderung der Kerne, sowie freie Bazillen und freie Leukocytenkerne und deren Fragmente, *d* außerdem findet man hier Leukocyten ohne Bazillen, sowie große Leprazoogloëen mit Vakuolen (*z*).

Fig. 9. Knochenmark bei Lepra. Vergrößerung etwa 400. *v* kleine Vene mit vergrößertem Endothel; *h* rote Blutkörperchen; *h'* Normoblasten; *h''* größere gelbe Massen mit Vakuolen und Bazillen; h^{IV} säurebeständige Kugeln; h^{V} Zellen (Hämatoblasten) mit wandständigem Kerne, großen gelben Massen, rötlichen Stellen (Vakuolen?) und Bazillen; *c* Markzellen; *b* solche mit basophilen Granulationen.

V.

Abdominaltyphus.

Von

Stabsarzt Dr. Kutscher,

Berlin.

Mit 4 Figuren im Text.

Epidemiologie.

Die Beobachtungen früherer Jahre, welche über die Abhängigkeit des Abdominaltyphus von örtlichen und zeitlichen Einflüssen gesammelt worden waren, insbesondere aber die scheinbaren Beziehungen zwischen Grundwasser, Bodenbeschaffenheit und Typhusfrequenz hatten seiner Zeit bekanntlich die sogenannte lokalistische Lehre v. PETTENKOFERS und seiner Schule gezeitigt. Im Gegensatze zu dieser Auffassung steht jetzt als größte Errungenschaft der modernen Typhusepidemiologie obenan der Grundsatz, dass die stete, nie versiegende Quelle für Neuinfektionen an Typhus abdominalis immer in erster Linie der typhuskranke Mensch ist. Diese Erkenntnis, die sich gewissermaßen wie ein roter Faden durch sämtliche epidemiologischen Fragen hindurchzieht, verdanken wir den bahnbrechenden Arbeiten und Forschungen R. KOCHS und seiner Mitarbeiter. Ja wir sind außerdem gerade in den letzten Jahren in der Typhusepidemiologie dadurch wieder um ein gutes Stück vorwärts gekommen, dass wiederum R. KOCH[1] die bis dahin hauptsächlich auf unsere infizierte Umgebung, Wasser, Milch, Nahrungsmittel gerichtete Aufmerksamkeit der Epidemiologen auf das große Gebiet der sog. Kontaktinfektionen lenkte, welche namentlich in ländlichen Verhältnissen nach den neuesten Forschungen vielleicht berufen sind, in der Epidemiologie des Abdominaltyphus nicht nur eine hervorragende, sondern sogar die führende Rolle zu spielen.

Geht man von dem typhuskranken Menschen als ursprünglicher Infektionsquelle aus, so entsteht zunächst die Frage, wo im typhusinfizierten Organismus hauptsächlich die Infektionserreger zu finden sind. Hierzu ist zu bemerken, dass sich die Typhusbakterien im typhuskranken Organismus in erster Linie in dem Organe finden, welches sowohl die klinische Beobachtung als die anatomische Forschung stets als Hauptsitz der Erkrankung betrachtet hat, in den markigen Infiltrationen des Dünndarmes. Wenn man die Intensität und die Ausdehnung der typhösen Erkrankung des follikulären Lymphapparates des Darmes und ferner die verschiedenen

Stadien der Erkrankung von leichter Schwellung bis zur Verschorfung und Abstoßung der markigen Infiltrationen berücksichtigt, so wird es begreiflich, dass bei der verschieden großen Zahl und Menge der täglich erfolgenden Darmentleerungen des Typhuskranken die Beimengung der Infektionserreger zu den Fäces und ihre Entleerung in die Außenwelt zeitlich wie quantitativ den größten Schwankungen unterworfen sein kann. Die Dejekte der Typhuskranken werden also nicht zu allen Zeiten gleichmäßig infektiös sein.

Ueber die Ausscheidung der Typhusbakterien im Stuhle hat v. Drigalski[2] hinsichtlich des Krankheitsbeginnes eine übersichtliche Zusammenstellung gegeben, der ich folgende Daten entnehme. Von 64 Fällen, bei denen es möglich war, den Krankheitsbeginn mit einiger Sicherheit festzustellen, konnten Typhusbazillen nachgewiesen werden:

in den ersten 5 Tagen:	10 mal = 15,6 %
vom 6.—10. Tage:	15 » = 23,4 »
» 11.—20. »	21 » = 33,0 »
» 21.—27. »	8 » = 11,0 »
» 28. Tage bis 10 Wochen:	7 » = 11,0 »
» 3. Monat an:	3 » = 4,7 »

Diese Zahlen lassen erkennen — vorausgesetzt, dass die in den Fäces vorhandenen Typhusbakterien nicht in einem allzu großen Prozentsatz der Fälle dem bakteriologischen Nachweis entgangen waren —, dass die größten Mengen von Infektionserregern in der dritten Krankheitswoche mit den Entleerungen ausgeschieden werden. Dieses Ergebnis war zu erwarten, wenn man bedenkt, dass gerade in dieser Zeit die verschorften Follikel des Darmes beginnen sich geschwürig abzustoßen. Andererseits sehen wir, dass bei einem gewissen Prozentsatz der Erkrankten sich die Ausscheidung der Bazillen bis weit in die Rekonvaleszenz hinein fortsetzt.

Diese wichtige epidemiologische Feststellung finden wir bestätigt durch Herbert[3], der ebenfalls über positive Bazillenbefunde im Stuhle von Rekonvaleszenten berichtet. Er fand in zwei Fällen Typhusbazillen bis zu 4 Wochen, in einem anderen Falle — Rezidiv —, wo zeitweise keine Bazillen nachgewiesen werden konnten, bis zu 6 Wochen nach der definitiven Entfieberung.

Verfasser konnte kürzlich unter 30 südwestafrikanischen Typhusrekonvaleszenten einmal nach 6 Wochen, bei einem zweiten Falle nach 4 Monaten nach der Entfieberung Typhusbazillen im Stuhle nachweisen. Derartige Befunde sind in der letzten Zeit wiederholt erhoben worden.

Frosch[4] hatte bereits im Jahre 1902, als die Untersuchungen und Arbeiten zur Bekämpfung des Typhus nach R. Kochs Vorschlägen im Regierungsbezirk Trier aufgenommen wurden, die Vermutung ausgesprochen, dass die Typhusbazillen nach der klinischen Beendigung der Typhusinfektion im Körper des Genesenen noch längere Zeit ein gleichsam saprophytisches Dasein führen und auf diese Weise, nachdem sie mit den Entleerungen in die Außenwelt gelangt waren, zu Neuinfektionen Veranlassung geben könnten. Namentlich die Beobachtung, dass die oft unerklärlichen, an bestimmten Typhushäusern und Typhusorten haftenden Erkrankungen in der Regel nur zugezogene Personen betrafen, ließ die Vermutung Raum gewinnen, dass in solchen Orten oder Häusern sich an und für sich gesunde Bazillenträger befinden müssten, welche die Infektionsquellen abgaben für mit ihnen in Berührung kommende

andere Gesunde, während sie selbst bzw. die einheimische durchseuchte Bevölkerung bereits gegen Typhus immun waren. FROSCH hat für diese Verhältnisse sehr treffend den Begriff der »regionären Typhusimmunität« geschaffen. Gestützt wurde diese Vermutung außer von der schon erwähnten Beobachtung v. DRIGALSKIS[2] durch einen Fall, bei dem DÖNITZ[5] 7 Monate nach Ablauf der klinischen Erscheinungen noch Typhusbazillen zwar nicht im Stuhle, wohl aber im Urin nachweisen konnte.

Durch zahlreiche spätere Untersuchungen von LENTZ[6] und anderen, namentlich seitens der zur Typhusbekämpfung errichteten staatlichen bakteriologischen Untersuchungsstationen in den Reichslanden, konnte die damalige Vermutung von FROSCH vollauf bestätigt werden. Es hat sich bisher als Norm eingebürgert, den Begriff »chronischer Bazillenträger« bei Typhus so zu fassen, dass man jetzt alle diejenigen Fälle in diese Kategorie hineinbezieht, bei welchen mindestens nach 10 Wochen vom Beginn der Rekonvaleszenz an bzw. nach Ablauf des letzten Rezidives Bazillen nachweisbar sind. Nach einer in der oben zitierten Arbeit von LENTZ[6] angegebenen Zusammenstellung von sieben Untersuchungsstationen im reichsländischen Typhusbekämpfungsgebiete wurden bis zum 31. Januar 1905 daselbst insgesamt 98 »chronische Bazillenträger« festgestellt. Nach LENTZ' eigenen Feststellungen blieben ungefähr 4% sämtlicher zur bakteriologischen Untersuchung gekommenen Typhuskranken als chronische Bazillenträger in dauernder Beobachtung. Ein großer Teil der Beobachteten hatte keinen klinisch manifesten Typhus durchgemacht und erinnerte sich nicht, jemals krank gewesen zu sein. Die vermutliche Dauer der Ausscheidung der Typhusbazillen, von der Zeit der angeblich überstandenen Typhusinfektion an gerechnet, betrug in einigen Fällen sehr lange Zeit, einmal 42 Jahre. Sicher beobachtet und ständig bakteriologisch kontrolliert wurden verschiedene Fälle bis zu $1^3/_4$ Jahren.

Die Ausscheidung der Infektionserreger geschieht, wie bekannt, während der Krankheit selbst und wie im Anfange des Rekonvaleszenzstadiums durchaus nicht regelmäßig, sondern schubweise. Sobald die Ausscheidung jedoch in das chronische Stadium getreten ist, pflegt sie in der Regel nach LENTZ mit einer ziemlich großen Regelmäßigkeit und Gleichheit zu erfolgen. Dabei werden, wie außer LENTZ[6] auch v. DRIGALSKI[2] und FRIEDEL[7] hervorheben, die Typhusbazillen in ungeheuren Mengen ausgeschieden, fast in Reinkultur. Diese Angabe der genannten Autoren kann Verfasser auf Grund eigener Beobachtungen durchaus bestätigen.

Auffallend ist die hohe prozentuelle Beteiligung der Frauen an dem Kontingent der chronischen Bazillenträger (bei LENTZ von 22 Bazillenträgern 16). Nach LENTZ liegen vielleicht in einem Teil der Fälle die begünstigenden Ursachen für das Fortbestehen der Bazillenausscheidung, worauf auch vielleicht die starke Beteiligung der Frauen unwillkürlich hinweist, in einer durch die Typhusinfektion hervorgerufenen erheblichen Beeinträchtigung des normalen Stoffwechsels und einer hierdurch bedingten Herabsetzung der normalen Spannkräfte des Organismus, sowie bei verheirateten Frauen in häufigen Wochenbetten und Ueberanstrengung bei der Verrichtung der häuslichen Arbeiten. Ferner mögen zuweilen mangelhafte Pflege in der Rekonvaleszenz und andere chronische Erkrankungen, wie z. B. Phthise eine die chronische Bazillenausscheidung begünstigende Rolle spielen. Bei der weitaus größten Mehrzahl der »chronischen Bazillenträger« scheint jedoch nach

den neuesten Forschungen ein anderes Moment als eigentliche Ursache der Bazillenausscheidung die Hauptrolle zu spielen, nämlich die Ansiedelung der Typhusbazillen in der Gallenblase. Hiermit würde auch bei der bekannten stärkeren Neigung des weiblichen Geschlechts zu Gallensteinleiden bezw. Gallenblasenerkrankungen die auffallend hohe Beteiligung der Frauen an dem Kontingent der Bazillenträger übereinstimmen. LENTZ[6], der auf die Bedeutung der Gallenblase für die Erklärung der chronischen Bazillenträger ebenfalls bereits hingewiesen hat, ohne diese indes als einzige Quelle der Bazillenausscheidung anzuerkennen, hatte unter seinen chronischen Bazillenträgern ebenfalls bereits drei Frauen, welche früher an Gallensteinbeschwerden gelitten hatten. Auf die äußerst wichtige Frage nach der Bedeutung der Gallenblaseninfektion und ihren Beziehungen zur chronischen Bazillenausscheidung beim Abdominaltyphus, die ich hier nur kurz streifen wollte, wird später noch des näheren und ausführlich eingegangen werden. Erwähnt sei an dieser Stelle nur noch, dass bisher trotz zahlreicher Versuche kein Mittel gefunden worden ist, um die chronischen Bazillenträger von ihren Typhusbakterien zu befreien. Ueber erfolglose medikamentöse Versuche, die Bazillenausscheidung zu heilen, berichten kürzlich LENTZ[6] und FORSTER & KAYSER[8]. Auch die seiner Zeit (Dezember 1904) gelegentlich der Straßburger Konferenz der Leiter der Typhusuntersuchungsstationen von R. KOCH geäußerte Ansicht, dass es vielleicht gelänge, durch aktive hochgetriebene Immunisierung und auf diese Weise angeregte Antikörperbildung bei dem Bazillenträger die Bazillen zu vernichten, scheint greifbare Resultate noch nicht gezeitigt zu haben. FRIEDEL*) hat ohne Erfolg versucht, durch Einführung von agglutinierendem Typhusserum per os die Typhusträger von den Infektionserregern zu befreien. Zuweilen ist beobachtet worden, dass noch nach Monaten die Ausscheidung der Typhusbazillen plötzlich von selbst sistierte.

War bisher immer von Bazillenträgern die Rede in dem Sinne, dass ursprünglich typhuskranke Personen die Typhusbakterien dauernd in ihrem Körper beherbergt hatten, so muss man andererseits auch mit der Möglichkeit rechnen, dass häufig genug vollständig Gesunde die Bazillen in sich aufgenommen haben und eine Zeit lang ausscheiden, ohne zu erkranken. Analoge Verhältnisse sind ja für andere Infektionskrankheiten bisher ebenfalls wiederholt beobachtet und beschrieben worden. Einmal sei hier nur an dieses Vorkommnis bei Meningitis cerebrospinalis erinnert, wo sich die Erreger im Nasenschleim vollständig Gesunder finden, die in irgendwelchen Beziehungen zu Genickstarrekranken gestanden haben, und vor allem bei der Cholera, wo gerade die sog. »gesunden Bazillenträger« in der letzten Epidemie wieder häufig beobachtet worden sind. Für den Abdomninaltyphus liegen die Verhältnisse zweifellos ähnlich. Auch die EBERTH-GAFFKYschen Bazillen können unter bestimmten Verhältnissen den Darm passieren, ohne Störungen hervorzurufen. Hierher gehörig teilen z. B. CLER & FERRARI[9] mit, dass unter 39 Personen, welche in demselben Maße der Typhusinfektion infolge infizierter Nahrung ausgesetzt waren wie andere, die nachher wirklich erkrankten, in sechs Fällen in den Darmentleerungen die Typhusbazillen nachgewiesen werden konnten, ohne dass diese bakteriologisch Infizierten irgendwelche Krankheitserscheinungen boten. CLER & FERRARI erklären diese Erscheinung durch die Annahme, dass die Entwicklung

*) Noch nicht veröffentlicht.

der Infektion in diesen Fällen durch die vollkommene Unversehrtheit und besondere Widerstandsfähigkeit der Darmschleimhaut verhindert werde. Für diese Annahme scheint bis zu einem gewissen Grade die Beobachtung zu sprechen, dass die Disposition für Typhus durch Diätfehler scheinbar erhöht wird. Spezifische Agglutinine für Typhusbazillen ließen sich in dem Blute der sechs genannten Bazillenträger nicht nachweisen. Die Typhusbazillen verschwanden bei ihnen spätestens 1 Woche nach dem Beginn der bazillären Invasion.

Liegt die außerordentlich weittragende epidemiologische Bedeutung der Bazillenträger ohne weiteres auf der Hand, so beanspruchen doch auch alle diejenigen Fälle von Abdominaltyphus eine eingehende Beachtung, welche als Typhus levissimus und ambulatorius verlaufen, ohne im allgemeinen zur Kenntnis des Arztes zu gelangen. Als hierhier gehörig will ich eine Beobachtung von R. Koch[1] erwähnen, welcher eine Dorfgruppe beschreibt, wo während einer Zeit von verschiedenen Monaten nur acht Typhusfälle zur ärztlichen Kenntnis gelangten, während die im großen Maßstabe durchgeführte bakteriologische Untersuchung aller Krankheits- und Ansteckungsverdächtigen noch bei 72 Personen das Vorhandensein von Typhusbakterien in den Darmentleerungen ergab. Ebenso lassen die Ausführungen v. Drigalskis[2] erkennen, dass man in der Praxis sehr häufig mit einer großen Anzahl klinisch nicht manifester Typhusfälle stets zu rechnen haben wird. Nach Mitteilungen von A. Baginsky[10], verstecken sich namentlich bei Kindern hinter vielen anscheinend fieberhaften Dyspepsien sehr wahrscheinlich Fälle von Ileotyphus. Gerade diese Kinder sind viel leichter als Erwachsene die Ueberträger der Infektion, weil sie sich und ihre Umgebung mit Harn und Kot häufig beschmutzen. Aus diesem Grunde spielt naturgemäß die Uebertragungsweise durch Kontaktinfektion, auf die neuerdings, wie schon oben erwähnt, R. Koch mit Nachdruck hingewiesen hat, gerade beim Typhus der Kinder eine in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzende Rolle.

Wie häufig ferner selbst bei Erwachsenen Typhusinfektionen sind, bei welchen nicht intra vitam sondern erst durch die Sektion die Diagnose möglich war, die indes während ihres Lebens oft noch wochenlang als scheinbar Gesunde Gelegenheit hatten, mit ihren Entleerungen die Infektionserreger in ihrer Umgebung zu verbreiten, geht aus einer Veröffentlichung von Velich[11] hervor, in welcher die epidemiologische Bedeutung der an latentem Typhus Leidenden eingehend gewürdigt wird. Von 36 hier mitgeteilten Fällen, bei denen nach plötzlich eingetretenen Tode die Sektion Abdominaltyphus ergab, hatte bei den meisten ein schwerer Herzfehler den plötzlichen Exitus herbeigeführt. Während des Lebens galten fast alle als vollständig gesund. An Typhus hatte niemand gedacht.

Curschmann[12] berichtet ebenfalls über einige Beobachtungen von ungewöhnlichem Verlauf und plötzlich eingetretenen Todesfällen bei Abdominaltyphus. Nach Curschmann tritt der Typhus levis und ambulatorius bei Erwachsenen gelegentlich unter der Maske der Malaria, Influenza und zerebralen und kardialen Neurasthenie auf. Gerade bei diesen Fällen sind plötzliche Todesfälle infolge Darmblutung und Perforationsperitonitis nicht selten. Hierher gehören ferner die foudroyanten, hyperpyretischen Typhusfälle der hämorrhagischen Form.

v. Westenrijk[13] teilt einen Fall mit von klinischer Peritonitis, der bei der Sektion als Abdominaltyphus erkannt wurde, und Weichhardt[14]

einen solchen, der vorwiegend unter zerebralen Symptomen verlief, bei welchem aber nach dem Tode in der Leber und in der Milz Typhusbazillen nachgewiesen werden konnten.

Die epidemiologische Bedeutung dieser und ähnlicher Fälle erhellt aus der Thatsache, dass die Infektionserreger von solchen Kranken oft kürzere oder längere Zeit in der Außenwelt verbreitet werden können, ohne dass es gelingt, sie unschädlich zu machen.

Wenn schon die Kontaktinfektion als Verbreitungsart des Typhus wesentlich an Bedeutung gewann, als man sein Augenmerk auf die leichten, nicht ausgesprochenen Krankheitsfälle zu richten gelernt hatte, welche — selten in ärztlicher Behandlung — neben den ausgesprochenen Fällen in einer Epidemie oder bei endemischem Auftreten des Typhus einhergingen und sich erst durch die bakteriologische Untersuchung als spezifisch infektiöse erwiesen, so musste ihre Bedeutung immer mehr in den Vordergrund treten, als das Vorkommen und die Häufigkeit der sog. Bazillenträger durch umfangreiche Untersuchungen immer deutlicher zu Tage traten.

Man muss daran festhalten, dass, wie durch zahlreiche in der Literatur niedergelegte Beobachtungen erwiesen wird, die Kontagiosität bei Typhus eine ziemlich hohe ist, und dass sich derselbe mit einer nicht unerheblichen Ansteckungskraft in einer großen Reihe von Fällen nach Art einer rein kontagiösen Krankheit weiter verbreitet. In der Regel ist, wenn man sich den Gang solcher Kontaktfälle vergegenwärtigt, der Verlauf derartig, dass irgend ein Typhusfall vorkommt, dessen Entstehungsursache oft bekannt wird, ebenso oft indessen natürlich auch unerkannt bleibt. Nun sieht man, wie nach Ablauf der gewöhnlichen Inkubationsdauer von etwa 14 Tagen bis 3 Wochen Personen aus der nächsten Umgebung des zuerst Erkrankten ergriffen werden, die Mutter, Geschwister, Pflegerin, alles Personen, welche dieselbe Wohnung mit ihm teilen. Hieran schließen sich zuweilen Erkrankungen anderer Bewohner desselben Hauses, oder im weiteren solche von Nachbarn oder selbst entfernter Wohnenden. Schließlich erlöschen die Erkrankungen, oder ihre Spur entzieht sich weiteren Nachforschungen. Auffällig ist dabei, dass immer nur Personen erkranken, die in direkte oder indirekte Berührung mit Typhuskranken gekommen sind. Gemeinsame Vehikel, wie Wasser, Milch, Boden u. s. w., spielen offenbar gar keine Rolle bei dieser Art der Verbreitung, denn die größte Mehrzahl der Leute, welche diese in eben derselben Weise benutzen wie die Erkrankten, bleiben dauernd von der Infektion verschont. Diese Verhältnisse, welche wir genau in derselben Weise bei Ruhr und Cholera wiederfinden, weisen mit zwingender Notwendigkeit darauf hin, dass die Infektionen in diesen Fällen von der Person des Kranken selbst ausgehen. Seine Ex- und Sekrete, vornehmlich Stuhl und Harn, sind infektiös, und deshalb infizieren sich in erster Linie solche Personen, welche mit der Bedienung und Pflege des Kranken, mit der Besorgung seiner Wäsche, der Reinigung der Nachtgeschirre, seiner Gebrauchsgegenstände, der Beseitigung des Stuhls und Urins beschäftigt sind. In erster Linie sind es zweifellos die Hände, welche auf diese Art die Uebertragung der Infektionserreger von Person zu Person vermitteln, und zwar dadurch, dass sie bei der Berührung des Kranken, seines Bettes, seiner Wäsche, seiner Gebrauchsgegenstände mit minimalsten Mengen infizierten Kotes oder Urins besudelt werden. Es liegt auf der Hand, dass bei dieser Art von Uebertragung neben dem Pflegepersonal in erster Reihe haupt-

sächlich die Kinder befallen werden, welche bekanntlich, namentlich bei den oft mangelhaften sanitären ländlichen Verhältnissen, in einem häufig für die gesamte Familie gemeinsamen Wohn- und Schlafraum, oft reichlich genug Gelegenheit haben, sich die Hände zu infizieren und bei denen gerade das Hineinführen der Hände in den Mund, nicht nur bei Gelegenheit des Essens, häufig genug beobachtet wird. Auch die Verschleppung von Infektionsmaterial an den Füßen, namentlich in andere Wohnungen hinein, kommt sicher zuweilen in Frage. Diese Verhältnisse erklären es auch, dass häufig genug gesunde Personen die Weiterverbreitung der Krankheit durch Verschleppung des Infektionsstoffes besorgen können, ohne selbst zu erkranken. Also auch in direkte Kontaktinfektionen können auf diese Weise zu stande kommen. In derselben Weise wie durch Fäces und Urin sind selbstverständlich, wenn auch wohl in selteneren Fällen, unter Umständen Kontaktinfektionen durch Verbreitung und Verschleppung des Infektionsstoffes bei etwa auftretenden posttyphösen Eiterungsprozessen durch den Eiter oder bei typhösen Erkrankungen der Luftwege durch den Auswurf der Kranken ohne weiteres erklärlich. Man wird jedenfalls gut daran thun, sich für die Epidemiologie und für alle Möglichkeiten dieser Kontaktinfektionen gegenwärtig zu halten, dass in praxi der ganze Körper des Typhuskranken infektiös sein kann. Es erübrigt sich, noch weiter auszuführen, dass die sich aus dieser Erwägung ergebenden Maßregeln gegen die Weiterverbreitung der Infektion naturgemäß der Hauptsache nach nur in einer sorgfältigen Reinigung und Desinfektion der Hände nach jeder Berührung des Kranken (bzw. Leichen) oder seiner Gebrauchsgegenstände und der sofortigen und gründlichen Unschädlichmachung bzw. Desinfektion seines Stuhls, Urins, Auswurfes, Wäsche u. s. w. bestehen können. Die möglichste Isolierung des Kranken von seiner Umgebung oder gar das Verbot für dritte, im Krankenzimmer zu essen oder zu trinken, ergeben sich aus dem Gesagten von selbst. Mit Recht betonen daher auch neuerdings wieder Kraus & Kirchner[99] auf Grund der Erkenntnis der wichtigen Rolle, welche die Kontagiosität bei der Verbreitung des Abdominaltyphus spielt, in einem Gutachten der Königlich wissenschaftlichen Deputation betreffend die Absonderung der Typhuskranken in Krankenanstalten, dass es nach dem heutigen Stande der Wissenschaft nicht mehr als zulässig betrachtet werden könne, in der Krankenhauspraxis Typhuskranke mit anderen Patienten zusammen in denselben Krankenräumen unterzubringen.

Ferner ist vor allem mit der Möglichkeit ernstlich zu rechnen, dass die nicht bettlägerigen leicht Erkrankten, noch viel mehr aber die sich ganz gesund fühlenden sog. »Bazillenträger« selbst durch ihre infektiösen Entleerungen den Infektionsstoff in ihrer Umgebung oft auf weite Entfernungen verbreiten und auf diese Weise zu Neuinfektionen Veranlassung geben. Durch diese Beobachtungen wird nicht nur die Aetiologie schwerer, sich an leichte, nur bakteriologisch festzustellende Fälle anschließender Erkrankungen vielfach aufgeklärt, sondern vor allem gelang es durch den Nachweis der »chronischen Bazillenträger« auch, Klarheit in die oft dunkle Entstehungsweise jener Typhuserkrankungen zu bringen, für welche früher selbst bei der Annahme sehr langer Inkubationszeiten oder lange dauernder Resistenz der Typhusbazillen gegen schädigende Einflüsse in der Außenwelt, z. B. im Boden oder Wasser, eine ausreichende Erklärung oft nicht zu geben war. Die »Typhusträger«, namentlich die-

jenigen, welche jahrelang nach überstandenem Typhus noch dauernd Typhusbazillen ausscheiden, erklären das plötzliche Auftreten solcher gewissermaßen früher als autochthon angesehenen Typhuserkrankungen und das Haften des Typhus an sog. »Typhushäusern« — oder »Höfen«, oder verseuchten Orten oder Stadtteilen einfacher und einleuchtender als alles andere. Es wird natürlich nicht immer ohne weiteres gelingen, den Nachweis zu erbringen, dass bei plötzlichen, durch andere ätiologische Erhebungen bezüglich ihrer Entstehung nicht zu ermittelnden Typhusfällen nun wirklich die Infektionsquelle in einem früheren Typhuskranken zu suchen ist. Wenn auch in der Regel ein großer Teil der Typhusträger, wie bereits erwähnt, regelmäßig ihre Bazillen ausscheidet, so wird auch zuweilen der bakteriologische Nachweis der Infektionserreger in den Entleerungen der als vermutliche Bazillenträger angesprochenen früheren Typhuskranken daran scheitern, dass die Bazillen nicht stets regelmäßig und manchmal vielleicht auch in geringer Zahl ausgeschieden werden (Lentz[6], Seige[15]). Abgesehen davon, dass die bakteriologischen Verfahren zum Nachweis der Typhusbazillen im Stuhle mangels einer effektiven Anreicherungsmethode zuweilen versagen, ist es sicherlich in der Praxis oft mit nicht geringen Schwierigkeiten verbunden, durch regelmäßige, mehrmalige Untersuchungen des Materiales zum Ziele zu gelangen, weil die völlig gesunden Leute ihrer Beschäftigung im vollen Umfange, oft weit entfernt von ihrem Heimatsort, nachgehen und weil ihnen ferner jede Arbeit, die sie selbst von der Verpackung, Versendung u. s. w. ihre Entleerungen haben, außerordentlich unangenehm ist. Oft wird andererseits die Nachforschung nach Bazillenträgern daran scheitern, dass die Erkrankten diejenigen früher typhuskranken Personen, bei denen sie sich eventuell infiziert haben könnten, nicht kennen, oder dass sie dieselben aus Furcht vor etwa entstehenden Kosten oder aus Misstrauen gegen etwaige Maßregeln der Bekämpfung, z. B. Isolierung, absichtlich nicht angeben. Mit derartigen, das Arbeiten sehr erschwerenden Verhältnissen wird man gelegentlich indessen bei jeder Seuchenbekämpfung zu rechnen haben. Sie können aber nicht im stande sein, den Wert der Bekämpfung, speziell des Vorgehens gegen die infektiösen Bazillenträger herabzusetzen. Einige sehr instruktive Fälle von Kontaktepidemien, die auf »Typhusträger« zurückgeführt werden mussten, teilen neuerdings Lentz[6] und Seige[15] mit. Interessante Einzelheiten über die Wege der Kontaktinfektionen finden sich ferner in der vortrefflichen Studie von Noetel[97] über die Epidemiologie der Typhusepidemie im Landkreis Beuthen (1900), welche trotz ihrer großen Ausdehnung als Kontaktepidemie angesprochen werden muss, da eine Verbreitung durch gemeinsame Vehikel (Wasser, Milch) ausgeschlossen war, ferner bei Musehold[129], der besonders auf die Uebertragung der Infektion auf kurzen Wegen von Person zu Person hinweist. Auch Bornträger[98] teilt eine ganze Reihe von interessanten Beobachtungen über die Kontagiosität des Typhus aus dem Regierungsbezirk Danzig mit.

Ueber zahlreiche Fälle von Kontaktinfektionen in London berichtet Newman[101]. Meist handelte es sich um Familienmitglieder, welche bei der Pflege der Kranken reichlich Gelegenheit gehabt hatten, mit den Exkrementen in Berührung zu kommen.

Wenn, wie oben bereits erwähnt, die vielfachen Versuche einer Behandlung der »chronischen Bazillenträger«, welche darauf gerichtet waren, die Typhusbazillen bereits im Körper der Träger zu vernichten, bisher vollständig fehlgeschlagen sind, so war es vom epidemiologischen

Standpunkt aus um so dringender zu fordern, mit allen Mitteln die Unschädlichmachung der in den Ausleerungen der Typhusträger enthaltenen Infektionserreger anzustreben, um so mehr als naturgemäß von vornherein bei sonst ganz gesunden Personen irgendwelche Isolierungsmaßregeln vollständig ausgeschlossen erscheinen mussten. Lentz[6] hat seiner Zeit auf Erfordern der Oldenburgischen Regierung in Birkenfeld sehr beachtenswerte Vorschläge für die Behandlung der chronischen Bazillenträger gemacht, welche in der Hauptsache darauf abzielen, die Dejekte derselben nach Möglichkeit gründlichst und ständig zu desinfizieren; dieser Desinfektion müssen ebenfalls von Zeit zu Zeit, wenigstens unmittelbar vor der Entleerung, die Abortgruben in Häusern, in denen Typhusbazillenträger wohnen, unterzogen werden. Als weitere Maßregel wird ferner die Fernhaltung der chronischen Bazillenträger vom Milchhandel und Molkereibetriebe, sowie Sperrung der Milch aus Typhusträgerwirtschaften vorgeschlagen. Diese Maßnahmen lassen sich naturgemäß mit einiger Aussicht auf Erfolg nur dann durchführen, wenn sie mit einer ständigen bakteriologischen Kontrolle der Bazillenträger und polizeilicher Meldung der letzteren in Bezug auf Aufenthalt und Wohnungswechsel verbunden sind.

Wenn sich auch heute die Verhältnisse, wie sie durch die Existenz der chronischen Bazillenträger für die Epidemiologie des Typhus geschaffen sind, noch nicht in allen Einzelheiten vollständig übersehen lassen, so kommt dem Vorkommen derselben, ihrem Auffinden und ihrer Unschädlichmachung doch schon jetzt eine außerordentlich weitgehende epidemiologische Bedeutung zu. Mit der Erkenntnis dieser Bedeutung werden sich auch zweifellos Mittel und Wege finden, der von den chronischen Bazillenträgern drohenden Gefahr beizeiten entgegenzutreten, ohne dass an ihnen, wie es wohl zuweilen behauptet worden ist, die im Sinne R. Kochs durchgeführte Typhusbekämpfung zu scheitern braucht.

Ueber die Verteilung der Typhusbazillen in den einzelnen Abschnitten des Ernährungstractus hat u. a. v. Drigalski[2] systematische Untersuchungen angestellt. Aus ihnen geht hervor, dass die Infektionserreger des Typhus nicht nur im Darme vorkommen, wo sie sich im Rectum und Cöcum gar nicht oder spärlich, nach dem Magen hin im Dünndarm reichlich finden, sondern dass sie auch auf der Schleimhaut des Magens, selbst bei deutlich saurer Reaktion reichlich vorhanden sein können. Ferner wurden sie in dem Zungenbelag, der Speiseröhre, zuweilen auf den Tonsillen nachgewiesen.

Das Vorkommen der Infektionserreger beim Typhus abdominalis im gesamten Darmrohr ist ja ohne weiteres verständlich, wenn man den Darm als primäre Eingangspforte der Typhusbazillen auffasst, aber schon seit Jahren ist es ebenfalls bekannt, dass dieselben auch in den großen drüsigen Organen der Bauchhöhle, der Gallenblase, dem Knochenmark, in verschieden lokalisierten posttyphösen Abscessen, die oft weit ab von der Eingangspforte liegen, schließlich in den Roseolen in einer großen Anzahl von Typhusfällen gefunden worden sind. Hier ist nur die eine Erklärung möglich, dass es sich um echte metastatische Verschleppungen auf dem Wege der Blutbahn handelt. Aus dem ursprünglich lokalisierten Prozess im Darmrohre entwickelt sich in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle binnen kurzer Zeit eine Typhusbakteriämie.

Der bakteriologische Nachweis der Typhusbazillen im zirkulierenden Blute Typhuskranker ist seit den ersten Veröffentlichungen über positive

Befunde von Kühnan[16], Castellani[17], Schottmüller[18], Neufeld[19] u. a. mit Hilfe der grundlegenden, namentlich von Neufeld[19] und Schottmüller[18] angegebenen Untersuchungsmethoden in einer großen Anzahl von Typhusfällen geglückt, so dass die bakteriologische Untersuchung des Blutes heute in der praktischen Typhusdiagnose, namentlich der Frühdiagnose eine hervorragende Stelle einnimmt. Auf den bakteriologischen Nachweis der Typhusbazillen im zirkulierenden Blute, sowie die Zeit und Dauer ihres Auftretens wird an anderer Stelle (s. S. 247 ff.) ausführlich eingegangen werden. Von epidemiologischen Gesichtspunkten aus interessiert die Existenz der Infektionserreger im Blute speziell selbst weniger, denn eine direkte oder indirekte Infektion vom Blute eines Typhuskranken aus liegt jedenfalls nicht im Bereiche der naheliegenden Wahrscheinlichkeiten. Theoretisch ließe sich die Frage der Infektionsmöglichkeit ja allerdings nicht ohne weiteres verneinen, in der Praxis jedoch wird mit ihr kaum gerechnet zu werden brauchen. Wichtig ist jedoch die Thatsache, dass auf dem Wege der Blutbahn die Infektionserreger in die in die Außenwelt gelangenden Ex- und Sekrete des Typhuskranken gelangen und hier zu Neuinfektionen weitere Veranlassung geben können. In erster Linie kommt als Infektionsquelle hier der

Urin

der Typhuskranken in Betracht. Bezüglich der Pathogenese der Ausscheidung der Typhusbazillen durch die Harnwege ist zu bemerken, dass auch nach den Forschungen der letzten Jahre daran festgehalten werden muss, dass die Typhusbazillen nur auf dem Blutwege in die Nieren verschleppt werden können und sich hier in Gestalt kleinster kapillarer Infarkte, Entzündungsherde ansiedeln müssen, um in die Harnwege zu gelangen. Die intakte Niere bildet für die Typhusbazillen, wie für alle Bakterien zweifellos ein gut wirksames, undurchlässiges Filter. Nach umfangreichen experimentellen Untersuchungen, welche Streng[20] über den Durchtritt von Typhusbazillen nach intravenöser Injektion durch die Kaninchenniere anstellte, treten kurze Zeit nach der letzteren keine Veränderungen an den Nieren auf. Wurden die Nieren dagegen durch vorherige Staphylokokkeninfektion geschädigt, so erschienen in einigen Fällen die Typhusbazillen im Harn. Diese Angaben werden durchaus bestätigt durch die Untersuchungen von Asch[21]. Einen etwas abweichenden Standpunkt nimmt neuerdings in dieser Frage Vincent[22] ein, der für das Auftreten der Typhusbazillen nicht nur das Kreisen derselben im zirkulierenden Blute verantwortlich machen zu können glaubt, weil die Bazillen oft erst im Harn erscheinen, wenn die Kranken längst geheilt sind. Gegen das Bestehen einer partiellen Nephritis spricht seiner Ansicht nach das bei der Typhusbakteriurie häufige Fehlen von Einweiß und Cylindern. Vincent hält daher die Bakteriurie bei Typhus, soweit sie bei geheilten Kranken auftritt, lediglich für einen lokalen typhösen Krankheitsprozess der Harnblasenwand, welche für die Bazillen bei neutraler oder schwach saurer Reaktion des Urins einen sehr günstigen Nährboden abgäbe. Gegen diese Ansicht, mit der übrigens Vincent bisher, so weit bekannt, vereinzelt dasteht, lässt sich geltend machen, dass wie Neufeld bereits betont hat, capillare Typhusherde in der Niere verschieden lange Zeit, also unter Umständen sehr wohl bis in die spätere Rekonvaleszenz hinein, bestehen können, ehe sie in die Harnwege durchbrechen; ferner steht es wohl außer Zweifel, dass in dem

Nierenparenchym der lokale, durch die Typhusbazillenmetastase verursachte Entzündungsprozess vollständig abgelaufen und der gesetzte kleine Herd abgekapselt sein kann, ehe eine Kommunikation desselben mit den Harnwegen zu stande kommt. In diesem Falle werden die Ausscheidung von Eiweiß und Cylindern der Bazillenausscheidung vorangehen und häufig bereits beendet sein, wenn letztere in die Erscheinung tritt. Andererseits spricht gegen die VINCENTsche Auffassung die Tatsache, dass in vielen Fällen von Bakteriurie bei Typhus jegliche Erscheinungen von Cystitis durchaus vermisst werden.

Die Angaben über die Zeit des Auftretens der Typhusbazillen im Harn der Kranken sind weitgehenden Schwankungen unterworfen. Diese Differenz der Befunde wird erklärlich, wenn man bedenkt, dass die Nierenmetastasen, die höchstwahrscheinlich schon zur Zeit des Roseolenausbruches entstehen, verschieden lange Zeit gebrauchen können, bis sie in die Harnwege durchbrechen. Verschiedentlich sind denn auch bereits zur Zeit des Roseolenausbruches Typhusbazillen im Harn gefunden worden (JACOBI[23], PFISTER[24], VINCENT[22], FLAMINI[25], SATO[26], LESIEUR & MAHAUT[27], ICHIKAWA & KABAIKE[28]), andere Autoren, wie FUCHS[29], RICHARDSON[30], HERBERT[3] fanden sie nur nach der Entfieberung und in der späteren Rekonvaleszenz. Darin stimmen fast alle Untersucher überein, dass die Infektionserreger sich häufig noch sehr lange Zeit nach Ablauf aller klinischen Symptome im Harn finden können. So fand sie FUCHS[29] noch bis zu 6 Wochen in der Rekonvaleszenz, HERBERT[3] bis zu 4 Wochen, KLIMENKO[31] bis zu 30 Tagen, VINCENT[22] bis zu 37 und SATO[26] bis zu 42, ICHIKAWA & KABAIKE[28] bis zu 48 Tagen nach der dauernden Entfieberung. DÖNITZ[5] konnte sie sogar in einem Falle noch im Harn einer Frau nachweisen, welche vor 7 Monaten Typhus überstanden hatte.

Die Häufigkeit der Typhusbakteriurie scheint ebenfalls in ziemlich weiten Grenzen zu schwanken. Der Nachweis der Bazillen im Harn ist im allgemeinen nicht schwierig — die meisten Untersucher benutzen zum Nachweis den Plattenaustrich auf Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar, PFISTER[24] hat gute Erfolge mit direkter Einsaat von steril aufgefangenem Harn in schwach alkalische Bouillon gehabt —, da die Typhusbazillen gewöhnlich in außerordentlich großen Mengen, oft in Reinkultur mit dem Harn ausgeschieden werden (RICHARDSON[30], HERBERT[3], PFISTER[24], FLAMINI[25]). Durch die enorme Menge im Harn suspendierter Typhusbazillen kann häufig eine Trübung desselben bedingt sein, ohne dass etwa nebenher eine Cystitis zu bestehen braucht. Trotzdem wird das Gelingen des Nachweises in vielen Fällen von dem Zeitpunkte der Untersuchung abhängen, da die Bazillen aus dem Harn unter Umständen auch bald wieder spontan verschwinden können (NEUFELD[32]). Es können naturgemäß hier nur über lange Zeiträume fortgesetzte regelmäßige und in kurzen Zwischenräumen vorgenommene sorgfältige Untersuchungen vergleichbare Resultate zeitigen. Bei Erfüllung dieser Bedingungen scheint in der That die Typhusbakteriurie bei weitem häufiger vorzukommen, als früher angenommen wurde. PFISTER[24] hatte bei 50 %, LESIEUR & MAHAUT[27] bei 38,5 %, RICHARDSON[30] bei 21 % und VINCENT[22] und ebenso KLIMENKO[31], desgleichen LOYDA[33] in 17 % aller untersuchten Typhusfälle positive Bazillenbefunde im Urin. ICHIKAWA & KABAIKE[28] fanden unter 24 Fällen 15 mal, FLAMINI[25] fand bei acht typhuskranken Kindern siebenmal, SATO[26] unter 17 Fällen zehnmal, HERBERT[3] unter 98 Fällen 18 mal und JACOBI[23] bei 37 Fällen siebenmal

Typhusbazillen im Urin. Verhältnismäßig selten, viermal bei 41 Kranken, konnte FUCHS[29] positive Befunde erheben. Sehr häufig ist mit der Bakteriurie eine Albuminurie verbunden (VINCENT[22] unter neun Fällen siebenmal). JACOBI betrachtet gleichzeitige Albuminurie als die Regel. Meist ist bei bestehender Albuminurie die Anzahl der ausgeschiedenen Bazillen eine sehr erheblich (FLAMINI[25]) größere als bei eiweißfreiem Harn.

Um die Typhusbakteriurie zur Heilung zu bringen, besitzen wir in dem Urotropin zweifellos fast in allen Fällen ein hervorragendes Miltel, über dessen großen therapeutischen Wert sich die Beobachter fast ausnahmslos einig sind. Therapeutisch sehr gute Erfolge sahen von dem genannten Mittel, soweit sich hierüber Angaben finden, namentlich BISS[34] und RICHARDSON[30].

Es kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass dem Nachweis der Typhusbazillen im Harn eine besondere diagnostische Bedeutung für den Unterleibstyphus nicht zukommt, denn in den weitaus meisten Fällen treten andere Symptome, welche die Diagnose ermöglichen (Roseolenausbruch, Befund der Bazillen im Blut, GRUBER-WIDALsche Reaktion), zeitlich eher auf als die Bakteriurie. Mehr in den Vordergrund tritt jedoch die Bedeutung der Typhusbakteriurie, wenn man ihr Vorkommen vom epidemiologischen Standpunkt aus betrachtet. Man muss daran festhalten, dass der Verbreitung der Typhusbazillen durch infektiösen Harn mindestens dieselbe Bedeutung zukommt wie derjenigen durch die Darmentleerungen der Typhuskranken. Besonders wichtig ist naturgemäß die Beobachtung, dass scheinbar ganz gesunde Leute noch Monate lang (bei DÖNITZ[5] in einem Falle 7 Monate) Typhusbazillen mit dem Urin ausscheiden können. Wenn auch derartige Befunde bisher noch nicht allzu häufig erhoben sind, so treten doch diese Bazillenausscheider vollständig in die Kategorie der chronischen Bazillenträger, welche ihre Typhusbazillen mit den Fäces entleeren.

Es werden sich selbstverständlich stets, namentlich in ländlichen Verhältnissen, Möglichkeiten zu Infektionen in großer Zahl durch bazillenhaltigen Urin von Typhuskranken bieten, namentlich da unbegreiflicherweise die Desinfektion des Harns der Typhuskranken auch heute noch, trotzdem die Gefahren des Typhusurins wenigstens den Aerzten hinlänglich bekannt sind, oft mit nur recht geringer Sorgfalt geübt wird. In kanalisierten Städten werden selbstverständlich Infektionen durch Krankenurin verhältnismäßig selten sein und sich wohl ausschließlich auf Kontaktinfektionen beschränken, auf dem Lande dagegen ist zweifellos die Weiterverbreitung des Typhus durch den Urin der Kranken, namentlich die Infektion von Brunnen, Wässerläufen, Teichen, die Abwässer aufnehmen, in denen gebadet und aus denen getrunken wird, keine gar zu seltene. Dass jedoch auch in Großstädten der typhusinfizierte Harn, für Kontaktinfektion wenigstens, epidemiologisch eine gewisse Rolle spielen kann, geht aus den Ausführungen von DÖNITZ[5] hervor, welcher für Berlin mehrere solcher Infektionen nachweisen konnte. HOFFMANN[35], der den Urin verschiedener schlecht gespülter städtischer Bedürfnisanstalten in Berlin systematisch auf Typhusbazillen und verwandte Krankheitserreger untersuchte, konnte zwar in demselben keine Typhusbakterien, wohl aber in mehreren Fällen Paratyphusbazillen nachweisen. Die Forderung, welche sich an die Feststellung der Uebertragungsmöglichkeit des Typhus durch den Harn Typhuskranker knüpft, ist naturgemäß die, den Urin jedes Typhuskranken unter allen Umständen ebenso vorsichtig zu behandeln und sorgfältig zu desinfizieren wie seine

Darmentleerungen. Selbstverständlich kommt für das Pflegepersonal und die zu dem Typhuskranken in Beziehungen stehenden Personen bezüglich etwaiger Kontaktinfektionen dem Urin genau dieselbe Bedeutung zu wie den Darmentleerungen. Typhuskranke dürfen nicht eher aus der Behandlung als geheilt entlassen werden, als bis ihr Urin mindestens durch eine dreimalige an mehreren Tagen hintereinander vorgenommene bakteriologische Untersuchung als bazillenfrei befunden ist. Da das Urotropin nach dem fast übereinstimmenden Urteil der Autoren als Heilmittel der Typhusbakteriurie unübertroffen dasteht, wird man naturgemäß in der Rekonvaleszenz bei Typhuskranken im Bedarfsfalle weitgehendsten Gebrauch von demselben machen müssen. Bezüglich der chronischen Bazillenträger wird es empfehlenswert sein, die bakteriologischen Untersuchungen in jedem Falle auch auf den Harn auszudehnen.

Eine wesentlich geringere epidemiologische Bedeutung als das Vorkommen der Typhusbazillen im Urin der Erkrankten oder Rekonvaleszenten können die Befunde der Infektionserreger im

Sputum

der Typhuskranken beanspruchen. Bei eventuellen Infektionen, die durch typhusbazillenhaltiges Sputum vermittelt sind, wird es sich wohl ausschließlich um Kontaktinfektionen bei Pflegern oder Personal handeln, das z. B. mit der etwa durch den Auswurf der Kranken beschmutzten Wäsche in Berührung gekommen ist. Bei den typhösen Erkrankungen der Respirationsorgane, welche durch das Vorkommen der Infektionserreger im Auswurfe gekennzeichnet werden, handelt es sich in erster Linie um die im Verlaufe des Typhus auftretende Pneumonie. Das Vorkommen einer unkomplizierten Pneumonie, hervorgerufen durch den Eberth-Gaffkyschen Bacillus, wird man nach den Untersuchungsbefunden von Bancel[36] nicht mehr in das Reich zu den Unmöglichkeiten verweisen dürfen. Bancel konnte in sechs von 15 Fällen bei beginnender Typhuspneumonie Typhusbazillen in der Lunge in Reinkultur nachweisen, indem er mittels einer feinen Hohlnadel die Lunge punktierte, Lungensaft aspirierte und kulturell verarbeitete. Erst in den späteren Stadien der Krankheit fanden sich nebenden Typhusbazillen andere Bakterien, vorwiegend Pneumokokken. Bestätigungen über die Befunde des genannten Autors liegen bisher von anderer Seite, soweit bekannt, noch nicht vor. Dagegen konnte Richardson[30] stets, und Glaser[37] und v. Drigalski[2] des öfteren ebenfalls Typhusbazillen im Lungenauswurf von Typhuspneumonikern neben Pneumokokken und Influenzabazillen nachweisen. Sie erkennen dem Typhusbacillus neben den Fränkel-Weichselbaumschen Pneumokokken nur eine sekundäre Rolle bei der Pathogenese der typhösen Pneumonie zu. Namentlich bei posttyphösen Pneumonien beweist das Vorkommen von Typhusbazillen noch nichts für die ursächliche Bedeutung derselben, da sie auf dem Blutwege in die Lunge eingeschleppt sein können (Glaser[37]). Das Sputum bei Typhuspneumonie ist nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren hämorrhagisch gefärbt. Rau[39] berichtet über einen Fall von Pneumotyphus ohne Darmerscheinungen. Bemerkenswert sind die Befunde von Jehle[38], welcher Typhusbazillen wiederholt bei mit Pneumokokkeninfektion komplizierter Pneumonie, aber andererseits auch des öfteren im Auswurfe bei unkomplizierter Bronchitis Typhuskranker nachweisen konnte. Der An-

nahme des genannten Autors, dass ev. eine Uebertragung der Typhusbazillen durch Inhalation (Tröpfchen-Inhalation im Sinne FLÜGGES) stattfinden könne, kann man theoretisch wohl beitreten, in der Praxis wird ihr dagegen eine weitere Bedeutung kaum beigemessen werden können.

Weitere epidemiologisch verwertbare Mitteilungen über Befunde von Typhusbazillen in den Respirationswegen finden wir bei WIDAL & LEMIÈRRE[40], GLASER[37] und EINECKER[41], welche bei Pleuritis exsudativa und Empyem bei Typhus die Infektionserreger nachweisen konnten. Typhöse Geschwüre des Pharynx, in deren Belag Typhusbazillen nachweisbar sind, sollen nach MYA[42] zuweilen die alleinige Lokalisationsstelle des Typhus bilden, ein Befund, dessen Bestätigung von anderer Seite man wohl vorläufig mit Recht abwarten wird. In der Regel sind die Pharynxveränderungen allerdings nach demselben Autor mit pathologischen Veränderungen im Darme vergesellschaftet. BENDIX[43] konnte am 15. Krankheitstage in einem Falle von Typhusangina die spezifischen Infektionserreger im Rachensekret nachweisen.

Ist es nach dem Gesagten also durchaus sichergestellt, dass in einer großen Reihe von Typhusfällen, die mit einer Erkrankung der Respirationswege kompliziert sind, die Infektionserreger mit dem Auswurfe des Kranken in die Außenwelt gelangen können, so ist damit vom epidemiologisch-prophylaktischen Standpunkt aus die Forderung ohne weiteres begründet, den Auswurf der Typhuskranken hinsichtlich der Desinfektion a priori genau ebenso zu behandeln wie die Darmentleerungen und den Urin.

Eine weitere, epidemiologisch außerordentlich wichtige Fundstelle der Typhusbazillen haben wir in der Gallenblase und der

Galle

der Typhuskranken vor uns. Ueber Befunde von Typhusbazillen in der Gallenblase von Typhusleichen ist bereits seit einer größeren Reihe von Jahren wiederholt einwandfrei berichtet worden (vgl. NEUFELD, dieses Handbuch, Bd. II). Seitdem in neuerer Zeit die Untersuchungen der Gallenblase von an Typhus Verstorbenen systematisch fortgesetzt werden, haben sich diese Befunde noch erheblich vermehrt. So fand MURAYAMA[44] bei fünf Typhusleichen viermal Typhusbazillen in der Gallenblase, ohne dass letztere entzündlich verändert war. Mc DANIEL[47] konnte aus einem Fall von Cholecystitis Typhusbazillen züchten. Von DRIGALSKI[2] konnte stets in der Galle nach typhöser Infektion Typhusbazillen nachweisen. BLUMENTHAL[45] gelang es wiederholt, aus Galle und Gallensteinen Typhusbazillen zu isolieren bei Erkrankten, die wegen Gallensteinleiden operiert waren. MÜLLER[46] fand die Infektionserreger in einem Falle von tödlich verlaufender Cholecystitis und FORSTER & KAYSER[8] konnten bei acht Typhusleichen siebenmal Typhusbazillen in der Gallenblase in Reinkultur einwandfrei nachweisen. Die Gallenblase zeigte in allen diesen letzteren Fällen entzündliche Veränderungen, ohne dass Gallensteine gefunden wurden. Ante mortem war eine klinische Diagnose auf Gallenblasenentzündung in keinem Falle gestellt worden. Gelegentlich einer Typhusepidemie im Sommer 1905 in Posen wurden im Laboratorium von WERNICKE*) ferner durch Untersuchungen von

*) Die Untersuchungsergebnisse, welche Herr Prof. WERNICKE mir in der liebenswürdigsten Weise zur Verfügung gestellt hat, werden demnächst veröffentlicht werden.

Angenete & Thomas mit großer Regelmäßigkeit die Krankheitserreger in der Gallenblase von Typhusleichen nachgewiesen. Sehr bemerkenswert ist, dass wiederholt bei Fällen vorgeschrittener Rekonvaleszenz die Typhusbazillen in dem genannten Organ nachweisbar waren, während sie sich in der Milz nicht mehr fanden.

Seit längerem ist die Thatsache bekannt, dass die in die Gallenblase hineingelangten Bakterien sich sehr lange in derselben halten können, und dass ihre Anwesenheit in dem genannten Organ entzündliche Prozesse einfacher katarrhalischer Art bis zu solchen schwer eitriger und nekrotisierender Natur hervorrufen kann. Ein Analogon zu diesen Beobachtungen am Menschen finden wir im Tierexperiment zuerst aufgestellt von Blackstein & Welch[48]. Bei mehreren Kaninchen, denen die genannten Autoren lebende Typhusbazillen intravenös injiziert hatten, gelang es ihnen noch lange Zeit, in einem Falle bis zu 128 Tagen nach der Injektion, die Typhusbazillen in der Gallenblase nachzuweisen, während alle anderen Organe vollständig frei von Typhusbakterien befunden wurden.

Eine Nachprüfung des Versuches der genannten Autoren wurde jüngst zur Klärung der Bedeutung der Gallenblaseninfektion für Typhus von Forster & Kayser[8] vorgenommen. Aus den experimentellen Untersuchungen der genannten Autoren geht mit Sicherheit hervor, dass die Typhusbazillen noch 6 Wochen nach der Injektion in der Gallenblase in Reinkultur vorhanden waren, und dass die Gallenblasenschleimhaut bei ihrem Verschwinden aus dem Tierkörper ihr letzter Aufenthaltsort ist. Unabhängig von Forster & Kayser[8] und fast gleichzeitig mit ihnen hat ferner Dörr[19] in einer Reihe sehr exakter, schöner Tierversuche den Nachweis dafür erbracht, dass die Typhusbazillen nur auf dem Wege der Blutbahn in die Gallenblase gelangen können. Bei subkutaner, intraperitonealer und stomachaler Applikation blieb die Galle der Versuchstiere (Kaninchen) stets steril, ebenso wenn der Ductus cysticus vor der intravenösen Injektion unterbunden war. Dagegen fanden sich die Typhusbazillen stets in großen Mengen, oft in Reinkultur, in der Gallenblase wieder bei intravenöser Injektion auch nach Unterbindung des Ductus choledochus. Die kürzeste Frist, nach welcher sie in einem Falle in der Galle erschienen, betrug einerseits 8 Stunden, andererseits konnten reichliche Typhusbazillen noch nach 120 Tagen im Gallenblaseninhalt infizierter Tiere nachgewiesen werden. Der Zeitpunkt, bis zu dem die Bazillen aus der Gallenblase wieder spontan verschwanden, war ebenfalls verschieden. Nach den Untersuchungen von Dörr[19] scheinen sich dieselben nur dann längere Zeit in der Gallenblase zu halten, wenn, was allerdings häufig der Fall zu sein scheint, durch ihre Invasion entzündliche Prozesse der Gallenblasenschleimhaut bedingt werden. Interessant ist die Mitteilung des genannten Autors, dass es ihm gelungen sei, in zwei Fällen in den infizierten Gallenblasen Konkrementbildungen zu finden, in denen Typhusbazillen nachweisbar waren.

Vergleicht man diese am Tier experimentell festgestellten Ergebnisse mit den Befunden am Menschen, so ergiebt sich eine weitgehende Uebereinstimmung. Es scheint, wie auch schon Forster & Kayser[8] betonen, als sicher angenommen werden zu können, dass auch beim Menschen die Typhusbazillen, wenn sie aus dem infizierten Organismus verschwinden, ihre letzte Aufenthaltsstätte in der Gallenblasenschleimhaut finden. Dort halten sie sich am längsten lebensfähig. Die Ansicht, dass die Typhus-

bazillen in der Gallenblase einen Zufluchtsort finden, so wie sich jahrelang halten und fortdauernd weiterentwickeln können und von wo aus sie in einigen Fällen ohne Unterbrechung, in anderen schubweise nach dem Darme hin entleert werden, wird dadurch weiter gestützt, dass in der Tat eine große Reihe der sogenannten »chronischen Bazillenträger« mit einem chronischen Gallenblasenleiden behaftet sind. Lentz[6] erwähnt drei solcher Fälle, die nachweisbar waren; Forster & Kayser[8] berichten ebenfalls über drei Bazillenträger, darunter zwei Frauen, welche sämtlich an Gallensteinen litten. Bei einem dieser Fälle hatte vor 30 Jahren Typhus bestanden, bei dem dritten Falle handelte es sich um einen 58jährigen, anscheinend gesunden Mann, der aus Anlaß gelegentlicher Typhuserkrankungen in seiner Umgebung als Bazillenträger erkannt worden war und bei dem nach seinem 4 Monate später an einem Gehirnleiden erfolgten Tode die Autopsie eine Cholecystitis calculosa ergab. Nach einer noch nicht veröffentlichten Mitteilung von Frosch, von der ich mit der gütigen Erlaubnis des Autors hier Gebrauch machen kann, wurden ferner in den letzten Jahren im Typhusbekämpfungsgebiet (Reichsland und Rheinprovinz) bei einer größeren Anzahl von Personen, welche an Gallensteinbeschwerden litten und lediglich deswegen untersucht wurden, im Stuhl bakteriologisch Typhusbazillen festgestellt.

Diese Beobachtungen berechtigen im Verein mit den fast regelmäßigen Typhusbazillenbefunden in der mehr oder weniger veränderten Gallenblase von Typhusleichen zu der Annahme, dass die »chronischen Bazillenträger« ihre Typhusbazillen hauptsächlich in der Gallenblase beherbergen. In nicht seltenen Fällen scheint es zu einer chronischen Entzündung des Gallenblase mit oder ohne Konkrementbildung zu kommen, in anderen wieder zu einer rezidivierenden Cholecystitis typhosa. Je nach dem Grade und der Dauer der entzündlichen Vorgänge der Gallenblasenwand wird von dort aus eine regelmäßige oder schubweise Ausscheidung der Bazillen in den Darm und die Außenwelt stattfinden können. Von der Gallenblase aus werden auch erneute allgemeine Infektionen, Rezidive, ihren Ausgang nehmen können.

Dass in der That die in der Gallenblase vegetierenden Typhusbazillen eine gewisse Bedeutung für den befallenen Organismus besitzen, geht daraus hervor, dass bei den meisten chronischen Bazillenträgern noch jahrelang nach überstandenem Typhus eine deutliche spezifische Agglutinationskraft des Blutserums für Typhusbazillen besteht (Lentz[6]). Da die Agglutinine zweifellos nicht in unmittelbaren Beziehungen zur Immunität stehen, so wäre es wissenswert zu erfahren, ob bei den chronischen Bazillenträgern etwa spezifische Bakteriolysine im Blutserum nachweisbar sind. Umfangreiche Untersuchungen hierüber sind meines Wissens noch nicht angestellt worden. Verfasser[50] konnte in einem Fall bei einem chronischen Bazillenträger ziemlich hohe bakterizide Blutwerte nachweisen. Aus solchen Befunden würde hervorgehen, dass die Typhusbazillen in der Gallenblase der Einwirkung der spezifischen Antikörper nicht zugänglich sind. Da es sich aber bei den chronischen Typhusbazillenträgern bei den Entzündungsprozessen der Gallenblase nur um örtliche Vorgänge handelt, so wäre es durchaus begreiflich, dass sich auch in einigen Fällen keine spezifische Bakterizidie nachweisen ließe. Da nun trotzdem solche Bazillenausscheider meist dauernd gesund bleiben, muss man wohl im Sinne von Wassermann & Citron[51] annehmen, dass in solchen Fällen die Gallenblasen- und Darmwand mit lokaler aktiver Immunität ausgestattet sind.

Die Galle von experimentell mit Typhusbazillen infizierten Kaninchen zeigte nach FORSTER & KAYSER[8] wohl deutliche agglutinierende, niemals indes bakterizide Eigenschaften für Typhusbazillen.

Geringere epidemiologische Wichtigkeit beansprucht die

gelegentliche Lokalisation

der Typhusbazillen in einer Reihe von Entzündungsherden und Abscessen, die zuweilen erst lange Zeit nach dem Ueberstehen des Typhus auftreten können. Von diesen Herden aus können indes die Infektionserreger unter Umständen in die Außenwelt gelangen und zu Neuinfektionen Veranlassung geben. MASUCCI[52] und RAVENNA[53] beobachteten im Verlauf schwerer Typhuserkrankungen in zwei Fällen Wangennoma, einmal war es möglich in der Geschwulst Typhusbazillen kulturell nachzuweisen. KRAUSE & HARTOG[54] beschrieben einen Fall von Vereiterung einer bestehenden Struma im Verlaufe von Abdominaltyphus, im Eiter wurden kulturell Typhusbazillen gefunden. STÄUBLI[55] isolierte die Infektionserreger aus dem Eiter eines Falles von eitriger Zerebrospinalmeningitis. Den seltenen Fall eines nach Typhus auftretenden, operativ geheilten Milzabscesses beobachtete FEDERMANN[56]. Im Eiter eines im Verlaufe von Abdominaltyphus aufgetretenen Leberabscesses konnte PERTHES[57] neben Streptokokken Typhusbazillen nachweisen. DIRMOSER[58], ZANTSCHENKO[59], J. KOCH[60] und MALDAGNE[61] teilen Fälle von eitrigen Adnexerkrankungen der weiblichen Genitalien, meist Ovarialcystomen mit, bei denen im Eiter jedesmal, einmal 12 Jahre nach überstandenem Typhus, die Infektionserreger nachgewiesen werden konnten.

Diese Beobachtungen spielen vielleicht eine gewisse Rolle für das eventuelle Zustandekommen von Kontaktinfektionen, hauptsächlich gelegentlich der Krankenpflege. Sie rechtfertigen ebenso wie die Ausscheidung der Infektionserreger mit den verschiedenen Ex- und Sekreten der Typhuskranken die hinsichtlich der Bekämpfung des Typhus in erster Linie von R. KOCH aufgestellte Grundregel, die Infektionserreger unschädlich zu machen, sobald sie den menschlichen Körper verlassen haben und auf diese Weise Neuinfektionen zu verhüten.

Spielen bei allen diesen Fällen in erster Linie Kontaktinfektionen, die direkt vom typhuskranken Menschen selbst ausgehen, eine Rolle, so ist deshalb doch in der modernen Typhusepidemiologie und Bekämpfung durchaus jenes weite Gebiet nicht vernachlässigt worden, auf welchem die Infektionsquelle in der Außenwelt liegt, wohin die Infektionserreger allerdings auch erst wieder von dem typhuskranken Menschen aus gelangt sein können. Es kommen hier hauptsächlich Boden (Staub, Luft), Wasser, Nahrungs- und Genussmittel, Gegenstände aus der Umgebung der Kranken in Betracht. Namentlich in der englisch-amerikanischen Literatur spielen in letzter Zeit außerdem wiederholt Insekten (Fliegen) als Ueberträger des Typhus eine Rolle. Wenn es auch als ausgeschlossen betrachtet werden kann, dass bei ruhiger

Luft

durch die Ausdünstungen von Gruben u. s. w. Typhusbazillen übertragen werden könnten, so wird doch z. B. die durch Einatmung von Typhusbazillen mit trockenem Sande bedingte Infektion auch neuerdings von einigen noch ernstlich erwogen, LEAKE[62], QUILL[63]. Irgendwelche praktische

Bedeutung wird diesem Infektionsmodus, dessen Möglichkeit zum mindesten zweifelhaft bleibt, wohl mit Recht abgesprochen werden können. Wenn ferner dem

Boden

bei der Uebertragung des Typhus eine Rolle zugesprochen werden soll, so kann diese wohl nur darin gefunden werden, dass infizierte Bodenteilchen, welche, an Schuhen, Kleidungsstücken, Händen, Gebrauchsgegenständen haftend, verschleppt werden, gelegentlich der Mahlzeiten oder bei anderer Gelegenheit von den Händen aus in den Mund gelangen. Die Annahme von Tooth[74], Veeder[68], Pfuhl[65], Firth & Horrocks[67], dass Typhusbazillen mit trockenem Sande bei bestehenden stärkeren Winden verschleppt, auf Nahrungsmittel deponiert und so infektiös werden können, wird auch nur in sehr seltenen Fällen in der Praxis in Betracht kommen; durch Untersuchungen von Germano[69] ist schon früher festgestellt, dass Typhusbazillen die völlige Austrocknung von Staub oder Erde, in dem Maße, dass beide Vehikel flugfähig sind, nicht überdauern. Andererseits muss man sich vergegenwärtigen, dass der Typhusbacillus sich im feuchten Erdboden ziemlich lange Zeit lebensfähig und infektiös erhalten kann. Eine Vermehrung der Infektionserreger im Boden selbst findet nicht statt. Lewy & Kayser[64] teilen neuerdings einen Fall mit, der beweist, dass Typhusbazillen, nachdem sie im Grubeninhalt über 5 Monate in einer cementierten Grube gelegen hatten, nach weiterem 14tägigen Verweilen mit dem Dünger im Lehmboden ihre Lebensfähigkeit noch nicht eingebüßt hatten. E. Pfuhl[65] konnte in mit Typhusbazillen beimpfter Gartenerde, die mit Sand, verrottetem Laub und Kuhdünger versetzt war, die Infektionserreger, sobald die Erde genügend feucht gehalten wurde, noch nach 3 Monaten dicht unter der Oberfläche durch Züchtung nachweisen. Clauditz[66] gelang es, Typhusbazillen im Erdboden längere Zeit entwicklungsfähig zu erhalten, wenn er sie allmählich an eine Symbiose mit den saprophytischen Erdbakterien gewöhnte. Ein Eindringen von Typhusbazillen in das Innere von Pflanzen konnte der genannte Autor auch nach Wurzelverletzungen niemals beobachten. Etwa an Pflanzenteilen haftende Typhusbazillen stammten stets aus dem umgebenden Erdreich. An der Außenfläche von Pflanzen können sich indes Typhusbazillen eine Zeitlang, etwa 14 Tage, lebensfähig erhalten und werden auch durch das übliche Abspülen nicht entfernt. Nach Firth & Horrocks[67] hängt die Lebensfähigkeit des Typhusbacillus im Erdboden ebenfalls hauptsächlich von der Feuchtigkeit des letzteren ab; unter Berücksichtigung dieser Umstände hielten sich Typhusbazillen bei ihnen bis zu 74 Tagen im Erdboden; im Torfboden gingen sie in kurzer Zeit zu Grunde. Dass Typhusbazillen gegen Kälte wenig empfindlich sind, darf als bekannt vorausgesetzt werden. Kurz mag nur erwähnt sein, dass nach Untersuchungen von Kirstein[72] diffuses Tageslicht an feinsten Tröpfchen verspritzte und der freien Luft ausgesetzte Typhusbazillen in kurzer Zeit, 24 Stunden, bereits abtötet; dagegen hatten die Infektionserreger, wie Firth & Horrocks[67] berichten, in angetrocknetem Zustande auf Uniformstücken (Khaki) ihre Lebensfähigkeit 87 Tage lang bewahrt. Nach neueren Untersuchungen von Rosqvist[73] hat der Sauerstoff auf die Lebens- und Wachstumsenergie der Typhusbazillen einen sehr günstigen Einfluss. Hierdurch werden die Untersuchungsergebnisse von Pfuhl[65] erklärt, der die Typhusbazillen immer nur in den oberen Bodenschichten lebensfähig fand.

Wenn gleich die im allgemeinen nicht gerade geringe Resistenz des Typhusbacillus gegen äußere Einflüsse vielleicht in einigen Fällen zur Erklärung der Entstehung mancher zeitlich länger von voraufgegangenen Typhuserkrankungen entfernten Infektionen bis zu einem gewissen Grade mit herangezogen werden darf, so kann sie doch heute die Bedeutung für diese Fälle nicht mehr beanspruchen, die man ihr früher zusprach. Namentlich bei an sog. »Typhushäusern« haftenden Infektionen wird man an der Resistenz des Typhusbacillus als Ursache nicht allzu zäh festhalten dürfen, wie dies z. B. noch neuerdings Schlegtendal[70] und Richter[71] thun, sondern wird in Rücksicht auf die bei der Typhusbekämpfung in den Reichsländischen Stationen (Frosch, Lentz, Seige, v. Drigalski) erhobenen Befunde vielmehr gut daran thun, sein Hauptaugenmerk auf das etwaige Vorhandensein sog. »chronischer Bazillenträger« zu richten.

Nach neueren Mitteilungen, namentlich englischer und amerikanischer Autoren, wird den

Fliegen

eine bedeutende Rolle bei der Uebertragung des Typhus zugeschrieben. Es handelt sich in der Regel um praktische Erfahrungen, welche den Verhältnissen des Krieges entstammen. Namentlich bei Massendefäkationen in der Nähe des Lagers werden die Fliegen verdächtig, Typhusbazillen auf Nahrungsmittel u. s. w. zu übertragen. Es wird daher die möglichste Vertilgung der Fliegen und ihrer Brut einerseits und andererseits die schnelle einwandsfreie Beseitigung der Dejekte in solchen Fällen gefordert. Mitteilungen dieser Art, die meist südafrikanischen Verhältnissen entnommen sind, finden wir bei Tooth[74], der besonders auf den Pferdemist als Brutstätte der Fliegen hinweist, Le Hunter Cooper[75], bei Veeder[68], nach dessen Erfahrungen Typhusfälle, bei welchen Fliegen eine Rolle als Ueberträger spielen, der Richtung vorherrschender warmer Winde, und zwar ausschließlich im Herbst folgen sollen. Ausführliche Mitteilungen über eine größere Typhusepidemie in Chicago, bei deren Verbreitung hauptsächlich Fliegen angeschuldigt werden, macht schließlich Hamilton[76]. Für den am stärksten befallenen Stadtteil ergaben sorgfältige Nachforschungen in den einzelnen Wohnungen meist eine sehr mangelhafte Abfuhr und Beseitigung der Abfallstoffe und Fäkalien. Von 18 in den Abortgruben solcher Häuser gefangenen Fliegen, welche meist freien Zutritt bis in das Innere der Gruben hatten und auch häufig mit der übergelaufenen Jauche in Berührung kommen konnten, gelang es, an fünf Typhusbazillen nachzuweisen.

Experimentell mit der Frage der Möglichkeit der Uebertragung von Typhus durch Hausfliegen beschäftigten sich Manning[77] und Ficker[78]. Diese Untersuchungen ergaben die Möglichkeit der Uebertragung von Typhusbazillen durch mit Bouillonkulturen infizierte Fliegen auf sterile Nährböden. Durch Ficker wurde ferner festgestellt, dass mit Typhusbazillen gefütterte Fliegen noch nach 23 Tagen die aufgenommenen Infektionserreger auf Objekte zu übertragen im stande sind. In den Organen der Insekten waren die Typhusbazillen verschieden lange Zeit, bis zu 9 Tagen, nachweisbar.

Nach dem Vorhergehenden wird experimentell die Möglichkeit der Typhusübertragung durch Hausfliegen in mit Typhus infizierten Häusern nicht in Abrede gestellt werden können. Wenn auch einige Beobach-

tungen vorliegen, welche scheinbar für diese Uebertragungsmöglichkeit sprechen (Hamilton[76]), und wenn auch in einzelnen Fällen dieser Infektionsmodus, namentlich für Esswaren wohl im Auge behalten zu werden verdient, so wird man ihm doch in der Praxis keine so große Bedeutung zusprechen können, wie dies z. B. die englischen Autoren zu thun scheinen. Man wird nicht vergessen dürfen, dass gerade in Häusern mit mangelhafter Abfuhr der Abfallstoffe und Fäkalien, in denen dann natürlich auch sonst häufig Schmutz und Unsauberkeiten anderer Art vorherrschend sein werden, nicht nur stets reichlich Fliegen, sondern auch ebenso viele ungezählte Möglichkeiten und Gelegenheiten zu Kontakt- und anderen Infektionen vorhanden sein werden. In Rücksicht auf diese Verhältnisse macht Turner[79], einer der besten Kenner der Typhusverhältnisse speziell in Südafrika, mit Recht darauf aufmerksam, dass der beste Gegenbeweis gegen die übertriebene Bedeutung, die den Fliegen in der Typhusepidemiologie zugemessen werde, wohl die Thatsache sei, dass in Südafrika gerade zur Zeit der Staub- und Fliegensaison die wenigsten Typhusfälle vorzukommen pflegten.

Bei allen Typhusepidemien, die nicht auf Kontaktinfektion beruhen, kommt die hervorragendste Wichtigkeit ohne Zweifel den durch das

Wasser

hervorgerufenen explosiven Typhusausbrüchen zu. Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen und müßige Wiederholungen bedeuten, wenn ich alle die in den letzten Jahren in der Fachlitteratur niedergelegten Angaben über Typhusepidemien infolge Wasserinfektion hier anführen wollte. Ich beschränke mich daher auf einige Beobachtungen, die wegen ihres Verlaufes oder sonstiger hierbei beobachteter besonderer Umstände ein näheres epidemiologisches Interesse beanspruchen.

Eine nicht zu unterschätzende Rolle für die Epidemiologie der Trinkwasserinfektionen spielt ohne Zweifel die Verseuchung des Oberflächenwassers, vor allem der Flussläufe und Seen mit den Infektionserregern des Abdominaltyphus. Die Häufigkeit der Typhuserkrankungen unter der Schiffsbevölkerung unserer Flüsse weist nach Dönitz[5] auf eine ziemlich hochgradige Verseuchung der Flussläufe hin. Da die Schiffsbevölkerung ihre Dejekte immer wieder eben demselben Gewässer übergibt, aus welchem sie ihr Gebrauchs- und in den allermeisten Fällen auch ihr Trinkwasser entnimmt, so wird auf diese Weise für eine fortlaufende Infektion der Wasserstraßen mit Typhusbazillen gesorgt. Das häufige Vorkommen von Typhusfällen bei der Schiffsbevölkerung bringt eine unmittelbare Gefahr der Einschleppung der Krankheit für diejenigen Ortschaften mit sich, welche an den Wasserwegen gelegen sind und in welche hauptsächlich der Verkehr der Schiffer gerichtet ist. Hier kommen ganz besonders Orte in der Nähe von Schleusen in Betracht, wo die Schiffe zuweilen längere Zeit liegen zu bleiben genötigt sind. Dass die Flussläufe übrigens nicht nur durch direkte Einbringung von Fäkalien seitens der Schiffer oder Kanalisation verunreinigt werden, sondern dass hierbei auch noch andere Momente, so namentlich Einschwemmung von Fäkalien vom platten Lande infolge starker Regengüsse in die Flussläufe mitspielen können, darauf hat Lindemann[81] bereits im Jahre 1900 speziell für die Verhältnisse des Ruhrgebietes aufmerksam gemacht. Ueber den Grad der Verseuchung einiger Flussläufe mit Typhus gibt

die Mitteilung von Dönitz[5] Anhaltspunkte, nach welcher in Berlin von 65 im August 1903 Erkrankten sich zehn, meist junge Burschen im Alter von 14—19 Jahren, befanden, welche häufig in der Spree gebadet hatten. Auch der Halensee bei Berlin, in dessen Umgebung im August 1903 eine größere Anzahl von Typhusfällen vorgekommen war, scheint damals durch typhuskranke Badende verseucht gewesen zu sein.

Zu welchen Dimensionen unter Umständen die Infektion der Flussläufe führen kann, wenn das infizierte Oberflächenwasser zum Massenkonsum durch Wasserleitungen mit mangelhaften Einrichtungen abgegeben wird, zeigt erneut die große Typhusepidemie, welche im September 1901 in Gelsenkirchen ausbrach, und welche bezüglich ihrer näheren Entstehungsursachen und epidemiologischen Verhältnisse Springfeld[128] einer eingehenden Würdigung unterzogen hat. Dort hat schließlich, wie erinnerlich, die Verwaltung der Wasserwerke selbst zugegeben, dass kurz vor dem Ausbruch der Seuche unfiltriertes Ruhrwasser durch ein sog. Stichrohr in das Leitungsnetz gepumpt sei. Eine durch verunreinigtes, unfiltriertes Dünawasser in Riga veranlasste Epidemie hat 1901 v. Rieder[80] beschrieben.

Eine Wasserleitungsepidemie, bei der es sich zwar um eine Infektion mit Paratyphus handelt, welche indessen infolge ihrer Entstehungsursache auch für die Epidemiologie des Typhus besonders bemerkenswert sein dürfte und die aus diesem Grunde erwähnenswert erscheint, beschreibt Priefer[82] aus dem Jahre 1902 für Saarbrücken. In der Kaserne des II. Bataillons des Infanterieregimentes Nr. 70 in Saarbrücken, bei dem die genannte Epidemie vorgekommen war, konnte Priefer in der Wasserleitung in den oberen Stockwerken auf sehr sinnreiche Weise das Vorhandensein von negativem Druck ermitteln, der jedesmal bei lebhaftem Wasserverbrauch in der Stadt und bei stärkerer Inanspruchnahme der Baderäume der Kaserne eintrat. Es konnte nun nachgewiesen werden, dass infolge der abnormen Druckverhältnisse im Rohrnetz aus einem defekten und verstopften Abortabfallrohr Abortinhalt durch das Mauerwerk hindurch in ein Leitungsrohr angesaugt worden war, welches in einer Frostnacht durch Frieren des eingeschlossenen Wassers geplatzt war. Den Abort, dessen Inhalt angesaugt wurde, hatte nachweislich ein Mann im Anfangsstadium des Paratyphus benutzt und auf diese Weise den Inhalt des Abfallrohres über der Verstopfungsstelle infiziert. Das infizierte Leitungswasser gelangte nun in Druckständer, welche infolge ihrer Konstruktion zu längerer Stagnation des Wassers in gewissen Abschnitten des Rohrnetzes Veranlassung gaben, und aus welchen die Mannschaften ihr Trinkwasser entnahmen.

Der Nachweis des zu Zeiten in der Leitung herrschenden negativen Druckes war Priefer auf die Weise gelungen, dass er an einem Wassersteigrohr eine Abzweigung anbrachte, die in eine mit Methylenblaulösung gefüllte Flasche eintauchte und durch ein sich nach der Leitung hin öffnendes Ventil verschlossen war. Bei durch starken Wasserverbrauch bedingtem negativen Druck wurde die Farbstofflösung begierig nach der Leitung hin angesogen.

Den hier geschilderten ähnliche Verhältnisse finden sich bei einer von Tavel[83] beschriebenen Typhusepidemie in Olten in der Schweiz im Winter 1900/1901. Hier war typhushaltiges Wasser vermutlich infolge einer beim Abstellen der Leitung entstandenen stark rückläufigen Strömung durch Ansaugung in die Rohrleitung gelangt.

Ein reiches Material, welches verschiedenen Wasserepidemien entnommen ist, hat GÄRTNER[84] in seiner Arbeit »Ueber die Quellen in ihren Beziehungen zum Grundwasser und zum Typhus« niedergelegt. Aus den wertvollen Untersuchungen des genannten Autors, dessen Abhandlung jedem, der sich mit speziellen Fragen von Quell- und Grundwasserleitungsanlagen und -Beurteilungen zu beschäftigen hat, angelegentlichst empfohlen sei, geht hervor, dass die mannigfachsten Wasserleitungsanlagen gelegentlich die Ursache zur Verbreitung des Typhus werden können. Gründlich wird durch GÄRTNERS kritische Ausführungen der früher und auch jetzt zum Teil wohl noch immer bestehende Glaube an die Harmlosigkeit des Quellwassers als Typhusverbreiter zerstört. Entsprechend dem verschiedenen geologischen Charakter der Quellen ist auch die hygienische Qualität des Quellwassers außerordentlichen Schwankungen unterworfen. Namentlich das Quellwasser, welches teilweise von der Oberfläche zertrümmerten Gesteines herrührt, wird infolge des in diesem herrschenden Porenmangels nur unvollkommen oder gar nicht dem natürlichen Filtrationsprozesse unterzogen. Aber auch das tributäre Gebiet einer Quelle ist neben der Art des Gesteines hinsichtlich der Infektionsmöglichkeit sehr sorgfältig zu berücksichtigen. Diese Notwendigkeit tritt besonders da zu Tage, wo Quellen, die zur Auswahl für Leitungen oder Wasserentnahme überhaupt in Betracht kommen, unterhalb von menschlichen Ansiedelungen hervorbrechen. Besondere Beachtung verdienen namentlich bezüglich ihrer Infektionsgefährlichkeit Quellen, welche in Kalkgebirgen entstehen, da sich hier fast stets größere, durch das versickernde Wasser ausgewaschene Spalten im Gestein finden. Diese Spaltbildung in Kalksteingebirgen geht sogar soweit, dass z. B. Bäche, also in hygienischer Beziehung wohl stets als infiziert zu betrachtendes Oberflächenwasser, zeitweise in sog. »Schwalglöchern« unterirdisch verschwinden, um später oft auf große Entfernungen als Quellen wieder zu Tage zu treten. Auch Flusswasser kann auf diese Weise abgeleitet werden. GÄRTNER, der aus den angeführten Gründen dem Grundwasser stets den Vorzug vor dem Quellwasser gibt, veranschaulicht diese Verhältnisse an einer großen Anzahl auf Quellwasserinfektion zurückzuführender Typhusepidemien. (Litteratur siehe daselbst.)

Nach GÄRTNER[84] und nach den Ausführungen von BIENSTOCK[85] finden diese soeben geschilderten Verhältnisse ihre Bedeutung im großen z. B. in der Epidemiologie des Typhus für Paris, welches sein Leitungswasser zum größten Teile dem Kalkplateau im Quellgebiete der Vanne und Arve entnimmt, das sich durch großen Reichtum an Spalten und weiten Kommunikationen der Quellen mit der Oberfläche auszeichnet. Nicht unerwähnt darf bleiben, dass auch auf Rieselfeldwasser wiederholt Infektionen mit Typhus zurückgeführt werden konnten. Ueber solche Fälle berichten AUST[90] und DÖNITZ[5].

Die bekannte Thatsache, dass namentlich auf dem Lande gelegentlich mangelhaft gedeckte und befestigte Brunnen der Typhusinfektion zugänglich sind, wird neuerdings wieder durch die Mitteilungen von STRÖTZNER[86] und KONRADI[87] erhärtet, welche kleinere Wasserepidemien beschreiben. In dem Wasser der infizierten Brunnen konnten jedesmal die Infektionserreger nachgewiesen werden. Nach neueren Mitteilungen von STEUDEL[100] ist der Ausbruch des Typhus bei unserer Schutztruppe in Südwestafrika auf die Benutzung der vorher von typhuskranken Hereros infizierten offenen Wasserstelle Onjatu zurückzuführen.

Darauf, dass nicht nur Trinkwasser, sondern auch mit Typhusbakterien infiziertes Wasser, welches zum Baden benutzt wird, Infektionen hervorrufen kann, ist oben schon hingewiesen worden. Auf infiziertes, zum Gerätespülen benutztes Wasser als Infektionsquelle weist PETRUSCHKY[88] hin. Namentlich für die Entstehung von Typhusepidemien, welche ihren Ausgang von Molkereien nahmen, wird neuerdings wiederholt das Spülen der Milchgefäße mit infiziertem Wasser verantwortlich gemacht, wenn auch wohl der bakteriologische Nachweis dieses für manche Fälle sehr wahrscheinlichen Zusammenhanges im einzelnen Falle noch nicht geführt werden konnte. Auch infiziertes Eis, das zur Kühlung, oder Wasser, das zur Bereitung von Getränken verwandt wurde, kommt bei Infektionen zweifellos gelegentlich in Betracht. So führt HÜNERMANN[89] eine größere Anzahl von Typhusfällen, welche im Bereiche des VIII. Armeekorps im Jahre 1901 nach der Rückkehr aus dem Manöver in der Eifel vorgekommen waren, auf den Genuss von Limonade zurück. Die betreffenden Händler hatten zu ihrer Bereitung Wasser aus notorisch schlechten Brunnen, dessen Genuss verboten worden war, entnommen. Bei der bekannten starken Verbreitung des Typhus im Eifelgebiet und den daselbst herrschenden mangelhaften sanitären Verhältnissen erscheint die Möglichkeit dieser Entstehungsweise durchaus nicht ausgeschlossen. In ähnlicher Weise war eine Typhusepidemie zu stande gekommen, welche 19 Personen betraf, die Eiscrême genossen hatten, welches ein typhuskranker Konditor angefertigt hatte (BARRAS[92]).

Für die Beurteilung der Entstehungsmöglichkeit von Wasserinfektionen kommt wesentlich die Dauer der

Lebensfähigkeit der Typhusbazillen im Wasser

in Betracht. Im fließenden Wasser gehen die Typhusbazillen nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen in der Regel verhältnismäßig schnell zu Grunde. Die von den natürlichen Verhältnissen oft mehr oder weniger abweichenden Bedingungen des Laboratoriumsversuches haben wohl im Verein mit den oft mangelhaften Methoden des Nachweises der Bakterien im Wasser, namentlich aber infolge des Mangels einer eigentlichen Anreicherungsmethode, wie wir sie z. B. für Choleravibrionen in der Peptonanreicherung besitzen, gerade hier häufig zu fehlerhaften und ungenauen Untersuchungsergebnissen geführt. (Ueber die Methoden des Nachweises im Wasser s. S. 253 ff.). Aus diesen Gründen hatten es JORDAN, RUSSEL & ZEIT[91] unternommen, unter strengster Anlehnung an die den natürlichen Verhältnissen entsprechendsten Versuchsbedingungen die Resistenz der Typhusbazillen im Wasser nachzuprüfen. Sie brachten das zu untersuchende Wasser, welches mit frisch isolierten Typhusbazillenkulturen infiziert war, in aus Celloidin und aus Pflanzenpergament hergestellte Säcke und tauchten diese Säcke in dasselbe Wasser, womit sie beschickt waren. Zur Untersuchung wurde auf diese Weise herangezogen das Wasser verschiedener Flüsse, des Michigansees und des Chicagoer Drainierungskanales. Nachdem die Säcke verschieden lange Zeit im Wasser gelegen hatten, wurde ihr Inhalt nach den verschiedenen Methoden auf Typhusbazillen untersucht. Es stellte sich dabei heraus, dass die Lebensdauer der Infektionserreger unter diesen Versuchsbedingungen jedesmal nur 4—5 Tage gewährt hatte. Eine ebenfalls natürlichen Verhältnissen entnommene Ergänzung zu diesen

interessanten Untersuchungen findet sich in einer Mitteilung von GÄRTNER[84], nach welcher im Pariser Leitungswasser lebensfähige Typhusbazillen nachgewiesen werden konnten, nachdem dasselbe in starker Strömung in $1^1/_2$ Tagen die Entfernung von 140 km zurückgelegt hatte. Im stagnierenden Wasser ist jedenfalls nach allen neueren Untersuchungen die Resistenz der Typhusbazillen bedeutend größer, als man früher angenommen hatte. Namentlich im Schlamm am Grunde oder an den Wänden von Brunnen oder des Leitungsrohrnetzes können sie sich monatelang lebens- und infektionsfähig erhalten. BONHOFF[93] konnte die Infektionserreger noch im Brunnenschlamme eines verdächtigen Brunnens nachweisen, nachdem er sie im Wasser selbst vergeblich gesucht hatte, desgleichen SPRINGFELD, GRAEVE & BRUNS[127] im Schlamm eines infizierten Erdbehälters gelegentlich einer Typhusepidemie in Haspe. KONRÁDI[94] gibt an, bei künstlicher Impfung von Wasser mit Reinkultur von Typhusbazillen oder typhusbazillenhaltigem Material (Typhusmilz) dieselben noch 499 lebensfähig und virulent gefunden zu haben. Eine Bestätigung dieses Ergebnisses bleibt abzuwarten. BUSQUET[95] konnte aus 984 Wasserproben verschiedener Herkunft innerhalb 10 Jahren sechsmal EBERTH-GAFFKY'sche Bazillen isolieren; fünf der positiven Befunde gelangen bei Wasserproben, die der Tiefe entnommen und mit Bodensatz vermischt waren. Die experimentellen Untersuchungen von HOFFMANN[96] ergaben mit Sicherheit eine Lebensdauer für Typhusbazillen im Aquariumwasser von 2 und im Schlamme des Bassins von 3 Monaten. Die Richtigkeit dieser im Laboratoriumsexperiment gewonnenen Ergebnisse werden für natürliche Verhältnisse bestätigt durch eine Mitteilung von TAVEL[83], welcher im schlammhaltigen Wasser eines blind endigenden Leitungsrohres der Oltener Wasserleitung Typhusbazillen einwandsfrei nachweisen konnte, nachdem die Leitung etwa ein halbes Jahr vorher infiziert worden war. Alle diese Befunde, welche neuerdings eine verhältnismäßig große Resistenz der EBERTH-GAFFKYschen Bazillen im Wasser unter besonderen Existenzbedingungen ergeben haben — früher rechnete man die Lebensdauer der genannten Bakterien im Wasser auf höchstens 2—3 Wochen — sind ohne Zweifel auf die neueren verfeinerten Methoden des Nachweises zurückzuführen, welche das Arbeiten mit einer wenigstens relativen, gewissen Anreicherung der Bazillen im Wasser gestatten.

Es bedarf eigentlich keiner besonderen Erwähnung, dass, wenn auch in den letzten Jahren die Bedeutung der Kontaktinfektionen für die Epidemiologie des Abdominaltyphus gegen früher mehr in den Vordergrund getreten ist, trotzdem nach wie vor einsichtsvolle Hygieniker in richtiger Würdigung und Erkenntnis der hervorragenden Rolle, welche dem Trinkwasser für die Verbreitung der genannten Krankheit unter Umständen zugesprochen werden muss, stets bemüht geblieben sind, ihr Augenmerk jederzeit auf die einwandsfreie Trinkwasserversorgung zu richten. Wie wichtig gerade die Sorge hierfür nicht nur in den geordneten Verhältnissen des Friedens, sondern vor allem auch im Kriege bei der Beschaffung von tadellosem Trinkwasser für die Feldtruppen ist, geht aus zahlreichen hierüber veröffentlichten Arbeiten hervor und bedarf an dieser Stelle keiner besonderen Erläuterung.

Eine kaum weniger bedeutende Rolle bei der Verbreitung des Typhus als dem Wasser fällt der

Milch

zu, die ein für den menschlichen Bedarf äußerst wichtiges Nahrungsmittel darstellt. Die epidemiologischen Verhältnisse, welche für Milchinfektionen in Betracht kommen, ähneln den bei der Verschleppung des Typhus durch Trinkwasser beobachteten insofern außerordentlich, als sich die Erkrankungen hauptsächlich immer auf die Konsumenten von Milch aus einer bestimmten Bezugsquelle beschränken. Durch weitere Nachforschungen kann dann meistens festgestellt werden, dass die Infektionserreger in der in Frage kommenden Sammelmolkerei, Milchwirtschaft oder Käserei in die Milch oder Molkereiprodukte hineingelangt sind. Die Infektionsquelle bilden fast immer Typhusfälle in der betreffenden Molkerei, Milchwirtschaft oder Käserei selbst, bzw. bei Sammelmolkereien Erkrankungen auf einem der Gehöfte, welche die Milch liefern. Die Infektion der Milch erfolgt entweder dadurch, dass direkt durch die infizierten Hände des die Milch Verarbeitenden die Typhusbazillen in dieselbe hineingelangen, ev. schon beim Melken oder dass zum Spülen der Gefäße typhushaltiges Wasser benutzt wird. Ausgeschlossen ist natürlich ebenfalls nicht, dass bei dem sog. »Taufen«, dem unerlaubten Verdünnen der Milch mit Wasser, gelegentlich einmal eine Infektion der Milch zu stande kommt. Da die Typhusbazillen beim Zentrifugieren der Milch in großer Anzahl in den Rahm übergehen, in welchem sie bis zur Bildung einer bestimmten Säuremenge lebensfähig bleiben können (Bassenge[103]), so kommt für weitere Infektionen nicht nur dieser, sondern auch die Butter in Betracht. Charakteristisch pflegt beim Ausbruche von Milchepidemien die hohe prozentuale Beteiligung der Frauen und Kinder entsprechend dem durch diese hauptsächlich bewirkten höheren Milchkonsum zu sein.

Schon Schlegtendal[102] hatte darauf hingewiesen, dass hauptsächlich den Sammelmolkereien für die Verschleppung des Typhus mit der Milch eine große Bedeutung zukommt. Wenn die Milch nur eines einzigen Lieferanten, welche infiziert ist, sich mit der Gesamtmilch mischt, so entsteht eine Ausbreitung der Krankheit nicht nur über den gesamten Konsumbereich der betreffenden Sammelmolkerei, sondern auch über viele Gehöfte, welche die Rohmilch liefern, da in einer großen Anzahl von Fällen die Milchlieferanten die Magermilch, teilweise auch Butter von der Zentrale zurückempfangen. Die Ausdehnung solcher Molkereiepidemien wird sich gegebenen Falles naturgemäß ganz nach dem Umfange des betreffenden infizierten Molkereibetriebes richten.

Neuerdings weist auf die Gefährlichkeit der Sammelmolkereien für die Volksgesundheit wieder Behla[104] hin, der Gelegenheit hatte, eine Typhusepidemie von 47 Fällen in dem Molkereibezirke Dobrilugk bei Kirchhain genau zu verfolgen. Behla, welcher sämtliche Uebertragungsmöglichkeiten durch die Milch kritisch beleuchtet und eingehend würdigt, hat auf Grund seiner Beobachtungen neben anderen beherzigenswerten Maßnahmen — ständige polizeiliche und ärztliche Kontrolle der Sammelmolkereien, bakteriologische Untersuchung des Wassers im Molkereibetriebe in Typhuszeiten u. a. m. — vor allem den sehr beachtenswerten Vorschlag gemacht, die obligatorische Pasteurisierung der Milch in den Sammelmolkereibetrieben einzuführen. Die Pasteurisierung lässt sich um so eher durchführen, als nach Behla wirtschaftliche Nachteile aus dieser Behandlungsart der Milch nicht entstehen. Nicht nur die

Abscheidung des Rahmes geht beim Zentrifugieren in höheren Temperaturen ausgiebiger vor sich, sondern auch die Butterbereitung, diese nach Zusatz von Reinkulturen von Milchsäurebakterien, und die Käsegewinnung lassen sich beim Pasteurisieren gut durchführen. Da nach den Untersuchungen WEIGMANNS[105] die heutige Methode des Parteurisierens beit etwa 85° C und einer Erhitzungszeit der Milch während 1/2—5 Minuten vollständig genügt, alle vegetativen Bakterienformen in derselben abzutöten, so wäre durch Befolgung des BEHLAschen Vorschlages, abgesehen von den Fällen, in denen die schon sterilisierte Milch etwa nachträglich wieder infiziert wird, die seitens der Sammelmolkereien drohende Gefahr auf ein Minimum reduziert. Eine weitere Milchepidemie größeren Umfanges, welche von einer Milchkuranstalt in Ems ausging, beschreibt ferner PETSCHULL[117]. Die Infektion war in diesem Falle durch die typhuskranke Tochter des Besitzers der Anstalt vermittelt worden.

Dass nicht nur Molkereien, sondern auch Genossenschaftskäsereien gelegentlich den Ausgangspunkt von Typhusepidemien bilden können, geht aus den Mitteilungen von REMBOLD[106] hervor.

Für die Verbreitung des Typhus in Berlin konnte ferner DÖNITZ[5] in zehn Fällen die Milch verantwortlich machen. Für eine Reihe anderer Fälle glaubt er die Molkereiprodukte, namentlich die Butter anschuldigen zu müssen. Auch NESEMANN[107] betont neuerdings wieder die Bedeutung der Sammelmolkereien für die Typhusverbreitung. Weitere umfassende Literaturangaben und kasuistische Mitteilungen finden sich bei SCHLEGTENTAL[102], RICKEN[108] und BEHLA[104].

Abgekochte, sterilisierte Mich bildet bekanntlich einen guten Nährboden für viele Bakterien, speziell für Typhusbazillen und die verwandten Arten der Typhus-Coligruppe. Zur Abtötung der Typhusbazillen in der Milch genügt nach neueren Untersuchungen von BASSENGE[103] bereits die kurze Erhitzung auf 60° C während 5 Minuten. Dieses konnte durch die umfangreichen Untersuchungen von KOLLE, KUTSCHER, MEINICKE & FRIEDEL[109] vollauf bestätigt werden. In der rohen Milch gehen Typhusbazillen früher oder später zu Grunde, sobald der Säuregrad infolge der sich weiter entwickelnden Milchsäuerung eine bestimmte Höhe erreicht hat (etwa 2—3 Tage). BASSENGE[103] fand eine sichere Abtötung der Typhusbakterien in der Milch und ihren Produkten, sobald der Säuregrad 0,3—0,4° (SOXHLET) überschritt und mindestens 24 Stunden einwirkte. Die von v. BEHRING[110] seinerzeit behauptete natürliche Bakterizidie der rohen keimarmen Milch den Bakterien der Typhus-Coligruppe gegenüber hat sich nach den Untersuchungen von KOLLE, KUTSCHER, MEINICKE und FRIEDEL[109] Typhusbazillen gegenüber nicht konstatieren lassen. In zum Zweck der Konservierung mit Formalin (1 : 25000 und 40000) versetzter roher Milch halten sich nach den Untersuchungen der zuletzt genannten Autoren Typhusbazillen 3—5 Tage lang lebens- und infektionsfähig.

In der Butter beträgt die Lebensdauer der Typhusbazillen nach BRUCK[111] bis zu 27 Tagen. In roher Buttermilch gehen sie innerhalb 24 Stunden zu Grunde, dagegen können sie sich in präparierter Buttermilch bis zu 7 Tagen lebensfähig halten (RUBINSTEIN[112]). Bei der Bereitung von Butter aus saurer Milch, wie dies in Holland üblich ist, gehen nach den Untersuchungen von BROERS[113] etwa in der Milch vorhandene Typhusbazillen weder in die Butter noch in die Buttermilch in lebendem Zustand über.

Von Typhusinfektionen, welche durch Nahrungsmittel hervorgerufen sind, haben in den letzten Jahren ferner hauptsächlich die durch den Genuss von

Austern

vermittelten ein lebhaftes epidemiologisches Interesse beansprucht. Zahlreiche klinische Beobachtungen haben bisher in den verschiedensten Ländern Typhuserkrankungen ergeben, die sich an den Genuss von Weichtieren anschlossen und bei welchen nach Lage der Dinge andere Infektionsmöglichkeiten ausgeschlossen waren (Remlinger[141], Sacquépée[115], Chatin[116], Bordoni-Uffreduzzi[118], Newman[119], Newsholme & Nasch[120], Vivaldi & Rodella[121], Soper[122] u. a.). Newman[119] hält die Häufigkeit der durch Genuss von Austern und Muscheln in London hervorgerufenen Typhusinfektionen für größer als die der Milchinfektionen. Zahlreiche bakteriologische Untersuchungen von Austern ergaben meist einen bedeutenden Gehalt derselben an Kolibazillen, sobald die Austern von Bänken stammten, welche der Verunreinigung durch Fäkalien in der Nähe von Flussmündungen oder Einmündungsstellen von Kanalisationsauslässen stammten. Typhusbazillen konnten trotz mannigfacher sorgfältiger und umfangreicher Untersuchungen der verschiedensten Autoren nur einmal von Sacquépée[115] in Austern nachgewiesen werden. Diese Untersuchungsergebnisse scheinen mit der verhältnismäßig geringen Widerstandsfähigkeit der Typhusbazillen im Meerwasser zusammenhängen, die nach Bordoni-Uffreduzzi[118] vor allem abhängig ist von der Lebenskraft und Virulenz der in Frage kommenden Typhusbazillen. Experimentelle Untersuchungen über die Vitalität der Typhusbazillen im Meerwasser haben wahrscheinlich aus diesem Grunde die widersprechendsten Resultate gezeitigt. Nach den oben zitierten Autoren können indes frisch isolierte und gut virulente Typhusbazillen im Meerwasser über 2 Wochen und zwischen den Schalen der Austern 9 Tage lebensfähig bleiben.

Diese Beobachtungen mahnen im Verein mit dem häufig konstatierten Auftreten von Typhus nach Austerngenuss jedenfalls dazu, die Austernbänke vor jeder Verunreinigung zu schützen und auf die Austerninfektionen auch in Zukunft ein wachsames Auge zu behalten.

Außer den bisher genannten, können wohl gelegentlich auch

andere Nahrungsmittel,

sobald sie roh genossen worden, unter Umständen einmal eine Infektion mit Typhusbazillen vermitteln. Da, wie Clauditz[66] ermitteln konnte, das einfache Abspülen von Pflanzen nicht genügt, um die an ihnen haftenden Typhusbazillen zu entfernen, so kann unter Umständen der Genuss von rohem Gemüse, Salaten, Radieschen oder an der Erde wachsenden Früchten (Erdbeeren, Tomaten) verhängnisvoll werden. Newman[119] macht für eine Reihe von Typhusinfektionen in London den Genuss von roher Brunnenkresse verantwortlich, die oft aus Tümpeln gewonnen wird, welche stark mit Fäkalien verunreinigt sind.

Die Widerstandsfähigkeit der Typhusbazillen in alkoholischen Getränken ist eine verhältnismäßig geringe, so dass etwaige auf Biergenuss zurückgeführte Typhuserkrankungen eher auf das Spülen der Gläser in infiziertem Wasser zurückzuführen sein würden. Lentz[123] sah

Typhusbazillen in unverdünntem Braunbier schon nach 2 Stunden, in mit Wasser verdünntem nach spätestens 48 Stunden zu Grunde gehen.

Für eine eventuelle Infektion von Schlachtfleich mit Typhusbazillen kommt eine vereinzelt dastehende Beobachtung von LEVY & JACOBSTHAL[124] in Betracht, welche aus dem Milzabscess einer Kuh Bakterien isolierten, die sie als EBERTH-GAFFKYsche Bazillen identifizieren zu können glaubten. Die Bazillen wiesen kulturell alle Merkmale echter Typhusbazillen auf und wurden von Typhusserum hoch agglutiniert. Ueber die Anwendung des PFEIFFERschen Versuches Identifizierung ihrer zur Kultur berichten die genannten Autoren nichts.

Die Frage, ob etwa Tiere zur Verbreitung des Typhus als Vermittler in irgend welcher Beziehung ständen, ist durch neuere Beobachtungen von GRÜNBAUM[125] wieder mehr in den Vordergrund des Interesses gerückt worden, welchem es gelang, bei Affen (Schimpansen) durch Verfütterung von Typhuskulturen typhusähnliche pathologisch-anatomische Darmveränderungen, bestehend in Schwellung und Vergrößerung der PEYERschen Plaques, hervorzurufen.

In dasselbe Interessengebiet fällt eine Mitteilung von WIENER[126], nach der angeblich Ratten eingegangen waren, welche die Kadaver typhusinfizierter Ratten gefressen hatten.

Litteratur.

1 R. KOCH, Veröffentlichungen a. d. Gebiete d. Militär-Sanitätswesens, 1902, H. 21.
2 v. DRIGALSKI, Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35.
3 HERBERT, Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 472.
4 FROSCH, Festschrift zum 60. Geburtstag von R. KOCH. Jena 1903.
5 DÖNITZ, ebd.
6 LENTZ, Klin. Jahrbuch, 1905, Bd. 14.
7 FRIEDEL, Ztschr. f. Med.-Beamte, 1905.
8 FORSTER & KAYSER, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 31.
9 CLER & FERRAZI, Scritti med. in onore di C. COZZOLO. Turin 1904. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1905.
10 A. BAGINSKY, Annal. méd. de l'hôp. des enfants Hamidié. Constantinople 1903.
11 VELICH, Archiv f. Hyg., 1904, Bd. 49, S. 113.
12 CURSCHMANN, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 17.
13 v. WESTENRIJK, Sitzungsbericht der mikrobiolog. Gesellschaft zu St. Petersburg. 19. März 1904.
14 WEICHARDT, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36.
15 SEIGE, Klin. Jahrbuch, 1905, Bd. 14.
16 KÜHNE, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 25.
17 CASTELLANI, La settimana med., 1899, Nr. 3.
18 SCHOTTMÜLLER, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 32. — Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36.
19 NEUFELD, Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 30.
20 STRENG, Arbeiten aus d. patholog. Institut Helsingfors. F. Fischer, Jena 1902.
21 ASCH, Centralbl. f. Harn- u. Sexualorgane, 1902, H. 5 u. 6.
22 VINCENT, Compt. rend. da la soc. de biol., 1903, No. 16.
23 JACOBI, Archiv f. klin. Med., 1902, Bd. 72.
24 PFISTER, Sitzungsber. des Naturhistor. Vereins, Heidelberg. 28. Februar 1905.
25 FLAMINI, Rivista di clinica pediatrica, 1903, vol. 1, fasc. 2.
26 K. SATO, Saikingaku-Zasshi, 1903, No. 90. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1904.
27 LESIEUR & MAHAUT, Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 1904, 30. Nov.
28 ICHIKAWA & KABAIKE, Tokio-Iji-Shinshi, 1901, Sept. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 146.
29 FUCHS, Wiener klin. Wochenschr., 1902, Nr. 7.
30 RICHARDSON, Brit. med. and surg. Journ., 1903, 5. Febr.
31 KLIMENKO, Russ. Arch. f. Patholog., klin. Med. u. Bakteriol., 1901. Ref. Centralblatt f. Bakt., Ref., Bd. 31, S. 588.
32 NEUFELD, Handb. d. path. Mikroorganismen, Bd. 2.
33 LOIDA, Inaug.-Diss. Königsberg 1901.

[34] Biss, Edinb. med. Journ., 1902, Oktob.
[35] Hoffmann, Hyg. Rundschau, Bd. 15, S. 335.
[36] Bancel, Journ. de physiol. et pathol. génér., 1903, t. 5.
[37] Glaser, Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 43 u. Sitzungsber. d. Vereins f. innere Med., Berlin, 1902, 26. Mai.
[38] Jehle, Wiener klin. Wochenschr., 1902, Nr. 9.
[39] Rau, Ztschr. f. Heilkunde, 1904, Bd. 25, H. 11.
[40] Widal & Lemierre, Compt. rend. de la soc. de biol., t. 5, No. 33.
[41] Einecker, Inaug.-Diss. Leipzig 1905.
[42] Mya, Festschr. f. G. Bozzolo. Turin 1904. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1905.
[43] Bendix, Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 23.
[44] Murayama, Mitteilungen der Med. Gesellsch. zu Tokio, 1903, Bd. 17, Nr. 7.
[45] Blumenthal, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 37 u. Med. Klinik, 1905.
[46] Müller, Ztschr. f. Heilkunde, 1905, Bd. 26, H. 7.
[47] McDaniel, Journ. of the Amer. med. assoc., vol. 38, p. 443.
[48] Blackstein & Welch, Johns Hopk. Hosp. Blull., 1899.
[49] Dörr, Centralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 39, H. 5.
[50] Kutscher, Deutscher Colonialcongress, Oktob. 1905. Sitzungsbericht der tropenmedicin. Section.
[51] Wassermann & Citron, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 15.
[52] Masucci, Annali di med. naval., 1903, 1 et 2.
[53] Ravenna, Lo Sperimentale, 1903, 6.
[54] Krause & Hartog, Berl. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 33.
[55] Stäubli, Deutsches Arch. f. klin Med., 1905, H. 1 u. 2.
[56] Federmann, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 15.
[57] Perthes, Deutsche Ztschr. f. Chirurgie, Bd. 63, H. 1 u. 2.
[58] Dirmoser, Zentralbl. f. Gynäkologie, 1904, Nr. 40.
[59] Zantschenko, Monatsschr. f. Geburtshülfe u. Gynäkologie, Bd. 19, H. 1.
[60] J. Koch, Ebd., 1902, Bd. 16.
[61] Maldagne, Centralbl. f. Bakt., 1905, Nr. 3.
[62] Leake, Brit. med Journ., 1902, 15. Febr.
[63] Quill, Ebd., 1902, 15. Febr.
[64] Levy & Kayser, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33.
[65] E. Pfuhl, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40.
[66] Clauditz, Hyg. Rundschau, 1904, S. 865.
[67] Firth & Horrocks, 70. Jahresverslg. der Brit. Med. Assoc., Manchester 1902.
[68] Veeder, Repr. from the med. Record, 1902, 26. Juli.
[69] Germano, Ztschr. f. Hyg., 1897, Bd. 24,
[70] Schlegtendal, Ztschr. f. Med.-Beamte, 1903, Bd. 16.
[71] Richter, Ebd., 1904, Bd. 17.
[72] Kirstein, Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 35.
[73] Rosqvist, Hyg. Rundschau, 1904, Bd. 14.
[74] Tooth, The Practitioner, Jan. 1904.
[75] le Hunter Cooper, Lancet, 1903, 7. März.
[76] Hamilton, Journ. of the Amer. med. Assoc., 1903, 28. Febr.
[77] Manning, Ibid., 1902, May.
[78] Ficker, Arch. f. Hyg., 1903, Bd. 46, H. 3.
[79] Turner, Brit. med. Journ., 1902, 15. Febr.
[80] v. Rieder, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., 1901, Bd. 33.
[91] Lindemann, Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege, 1900.
[82] Priefer, Ztschr. f. Hyg., 1904, Bd. 46.
[83] Tavel, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33.
[84] Gärtner, Klin. Jahrbuch, 1902, Bd. 9, H. 2.
[85] Bienstock, Hyg. Rundschau, 1903, Nr. 3.
[86] Strötzner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, H. 1.
[87] Konrádi, Ebd., Bd. 39, H. 2.
[88] Petruschky, Gesundheit, 1903, Nr. 13.
[89] Hünermann, Deutsche militärärztl. Ztschr., 1901.
[80] Aust, Aerztliche Sachverständigen-Ztg., 1902.
[91] Jordan, Russel & Zeit, The journ. of infect. diseases, 1904, vol. 1, No. 4.
[92] Barras, Lancet, 1904, 5. Nov.
[93] Bonhoff, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, Nr. 6.
[94] Konrádi, Ebd., Bd. 32, S. 203.
[95] Busquet, Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale, 1902, No. 1.
[96] Hoffmann, Arch. f. Hyg., 1904, Bd. 52, H. 2.
[97] Noctel, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 47, S. 211.

98 BORNTRÄGER, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. San.-Wesen, XXII, 1901, Bd. 1.
99 KRAUS & KIRCHNER, Ebd., Bd. 28, S. 102.
100 STEUDEL, II. Deutscher Colonialcongress, 1905 Oktob.
101 NEWMAN, Practitioner, 1904 Januar.
102 SCHLEGTENDAL, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., 1900, Bd 52.
103 BASSENGE, Deutsche med. Wochenschr., 1903. Nr. 38 und 39.
104 BEHLA, Klin. Jahrbuch, Bd. 10, Heft 2.
105 WEIGMANN, Milchzeitung, 1901, Bd. 30.
106 REMBOLD, Med.Korr.-Blatt des Württemberg. ärztl. Landesvereins, 1902, Nr. 39 u. 40.
107 NESEMANN, Med. Klinik, 1905, Nr. 14.
108 RICKEN, Ztschr. f. Med.-Beamte, 1901, Bd. 14.
109 KOLLE, KUTSCHER, MANICKE & FRIEDEL, Klin. Jahrbuch, 1904, Bd. 13.
110 v. BEHRING, Therapie d. Gegenwart, 1904, 1; Beiträge z. exper. Therapie, H. 8.
111 BRUCK, Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 26.
112 RUBINSTEIN, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 35, H. 3/6.
113 BROERS, Weekblad van hed Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., II, No. 20.
114 REMLINGER, Rev. d'hygiene, 1902, p. 872.
115 SACQUÉPÉE, Ibid,, p. 575.
116 CHATIN, Sem. méd., 1896, p. 235.
117 PETSCHULL, Klin. Jahrbuch, Bd. 14.
118 BORDONI-UFFREDUZZI, Congresso d'igiene di Como, 1899, cit. nach VIVALDI & RODELLA, 121.
119 NEWMAN, Practitioner, 1904.
120 NEWSHOLME & NASH, 71. Jahresverslg. d. Brit. med. Assoc. Swansea, 1903 Juli.
121 VIVALDI & RODELLA, Hyg. Rundschau, 1905, Nr. 4.
122 A. GEORGE SOPER, Med. News, vol. 86, No. 6.
123 LENTZ, Klin. Jahrbuch, 1903, Bd. 11.
124 LEVY & JACOBSTHAL, Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 44.
125 GRÜNBAUM, Brit. med. Journ., 1904, 9. April.
126 WIENER, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34.
127 SPRINGFELD, GRAEVE & BRUNS, Klin. Jahrbuch, 1904, Bd. 12.
128 SPRINGFELD, Ebd., Bd. 10.
129 MUSEHOLD, Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., 1903, 34.

Serumtherapie und Schutzimpfung.

Die Beeinflussung des Typhus abdominalis durch eine spezifische Serumtherapie hat sich in Deutschland noch keinen Boden erobern können. Der Vater dieser Behandlungsmethode, CHANTEMESSE[1], berichtet allerdings aus Paris fortgesetzt von neuen Erfolgen; er hatte bei 545 mit seinem Serum behandelten Fällen im ganzen, wie er angiebt, nur 4% Mortalität, während bei den anderen 2618 in den Pariser Krankenhäusern behandelten Typhusfällen diese in derselben Zeit 18% betrug. CHANTEMESSE schreibt übrigens die Wirkung seines Serums nicht allein seiner passiv immunisierenden antitoxischen Eigenschaft zu, sondern, fußend auf dem Boden der METSCHNIKOFFschen Lehren, nimmt er eine wirksame Förderung des Auftretens der Phagocyten durch die Seruminjektionen an.

Schon die früheren Erfolge CHANTEMESSES hatten DU MESNIL[2] in Altona ermuntert, gleichsfalls eine Reihe von Typhusfällen mit CHANTEMESSEschem Heilserum und mit dem JÉZschen Antityphusextrakt zu behandeln. Zu einem definitiven Urteile über den Wert beider Methoden gelangte dieser Autor noch nicht; er hatte jedoch den Eindruck, als ob dem CHANTEMESSEschen Serum, wie dem JÉZschen Mittel ein deutlicher günstiger Einfluss, namentlich bei leichten Fällen, zugesprochen werden müsse. Nachteilige Folgen wurden nicht beobachtet. In leichten Fällen führte die spezifische Behandlung anscheinend eine Verkürzung des Krankheitsprozesses herbei, wie DU MESNIL annimmt, dadurch, dass

infolge Bindung der Toxine der Körper seine antibakteriellen Schutzstoffe schneller und besser zur Geltung bringen könne. Die rasche Entfieberung bei Fortbestand der sonstigen Symptome (Roseola, Milzschwellung) bedinge in einzelnen Fällen anscheinend eine Verlängerung des Rekonvaleszenzstadiums.

Wie man sieht, drückt sich auch du Mesnil bezüglich des Erfolges der von ihm angewandten spezifischen Therapie noch recht vorsichtig aus, ganz abgesehen davon, dass sein Material doch immerhin verhältnismäßig sehr klein ist —, drei Fälle wurden mit Serum, sieben mit Extrakt behandelt — jedenfalls zu gering, um daraus bindende Schlussfolgerungen ziehen zu können. Von anderer Seite ist bisher eine Bestätigung der günstigen Erfolge der spezifischen Therapie nicht erfolgt. Die Gründe, weshalb vorläufig bei der heutigen Art der Gewinnung des spezifischen Heilserums und dem Stande unserer Kenntnisse durchschlagende Erfolge von einer passiven Immunisierung bei Typhus abdominalis noch nicht zu erwarten sind, hat Lentz[3] bereits in dem entsprechenden Kapitel dieses Handbuches ausführlich dargelegt, so dass es sich hier erübrigt, nochmals näher darauf einzugehen. Ferner hat kürzlich Naumann[4] eine eingehende Besprechung über die einschlägigen Arbeiten auf diesem speziellen Gebiete gegeben, worauf hier ebenfalls verwiesen sei.

Sind auf dem Gebiete der spezifischen Therapie des Typhus abdominalis demnach wesentliche Fortschritte nicht zu verzeichnen, so hat andererseits die letzte Vergangenheit bezüglich der spezifischen Prophylaxe desselben eine größere Reihe experimenteller Arbeiten und praktischer Erfahrungen gebracht. Bekanntlich hatten Wright[5] und gleichzeitig mit ihm Pfeiffer & Kolle[6] als erste versucht, die aktive Immunisierung des Menschen gegen Typhus abdominalis zum Zwecke der

Schutzimpfung,

ähnlich wie es Haffkine für die Cholera in Indien bereits mit Erfolg gethan hatte, praktisch nutzbar zu machen, nachdem vorher Brieger, Kitasato & Wassermann im Tierexperimente festgestellt hatten, dass eine ein- bis zweimalige Vorbehandlung mit abgetöteten Typhusbazillen Typhusimmunität hervorruft. Wright, welcher abgetötete Typhusbouillonkulturen zur Immunisierung verwendete, hat seine gesamten Erfahrungen und das eigene und von anderer Seite gesammelte, außerordentlich umfangreiche statistische Material, das übrigens schon vorher an verschiedenen Stellen bekannt gegeben war, sowie die wissenschaftlichen Ergebnisse seiner Arbeiten über die Typhusschutzimpfung, neuerdings übersichtlich zusammengestellt[7].

Von Wright selbst und auf seine Veranlassung wurden von englischen Aerzten in den Jahren 1899—1901 in Indien, Aegypten und Südafrika bei der englischen Kolonialarmee weit über 100000 Typhusschutzimpfungen vorgenommen. Trotz dieser großen Anzahl von Impfungen sind dauernde Schädigungen der Geimpften niemals beobachtet worden. Die Wrightsche Impfstatistik kommt zu dem Ergebnis, dass infolge der Impfung die Zahl der Erkrankungen an Typhus bei den Geimpften wesentlich, mindestens um die Hälfte gegenüber den Nichtgeimpften, herabgesetzt sei. Ebenso sei die Sterblichkeit bei den trotz der Schutzimpfung Erkrankten mindestens um die Hälfte der bei Nichtgeimpften zur gleichen Zeit beobachteten Mortalität herabgedrückt.

Wenn man bedenkt, dass WRIGHT größtenteils unter den schwierigsten Verhältnissen, oft mit ungeschultem Personale, mangelhaft geprüftem Impfstoffe, wobei häufig nur eine einmalige Impfung stattfinden konnte, arbeiten musste, so sind diese günstigen Ergebnisse um so bemerkenswerter. Das Verfahren, dessen Schutz von WRIGHT nach Jahren bemessen wird, hält der Autor selbst übrigens keineswegs für vollständig abgeschlossen und nicht mehr verbesserungsfähig.

Die WRIGHTsche Statistik, auf welche in ihren Einzelheiten hier nicht genauer eingegangen werden kann, hat bei genauerer Betrachtung zweifellos manche Lücken und giebt in mancher Beziehung zur Kritik und Beanstandung Veranlassung. Einzelne von anderer Seite aufgestellte kleinere statistische Angaben sprechen sogar direkt gegen die Impfung[8 u. 9]. Im großen und ganzen lässt sich jedoch in der Hauptsache aus der Gesamtstatistik zweifellos ein deutlicher Erfolg der Schutzimpfung erkennen. Die mannigfachen Mängel, welche der Statistik als solcher anhaften — es seien hier nur genannt die fehlende Eintragung in das Nationale und dadurch bedingte Unmöglichkeit, den einzelnen Geimpften genau zu verfolgen, Verwechslung von Typhus- und Pockenimpfung —, hatten in England selbst nach Beendigung des südafrikanischen Krieges zur Sistierung der Impfungen Veranlassung gegeben. Auf Grund genauer Nachprüfungen der WRIGHTschen Ergebnisse ist jedoch neuerdings ein vom Royal College of Physician ernanntes Komitee zu dem Resultat gekommen, dass das Verfahren geeignet sei, die Empfänglichkeit für Typhus bei den Geimpften herabzusetzen und die Sterblichkeit bei den trotz der Impfung Erkrankten zu vermindern. Wenn mit der nötigen Vorsicht verfahren werde, so schließe die Impfung an und für sich keine Gefahren in sich; kurze Zeit nach der Impfung selbst könne unter besonderen Umständen eine gesteigerte Infektionsempfänglichkeit vorhanden sein. Es handelt sich hier zweifellos um die Beobachtung der sogenannten »negativen Phase« der Immunität, welche von WRIGHT selbst auch bereits eingehend gewürdigt war. Obgleich sich also das genannte Komitee durchaus günstig über das WRIGHTsche Schutzimpfungsverfahren ausgesprochen hatte, wurde dasselbe seitens der englischen Armeeverwaltung fakultativ für die englisch-indischen Kolonialtruppen neuerdings erst wieder eingeführt, nachdem nochmals eine besondere Sachverständigenkommission eine Nachprüfung vorgenommen und sich für die Wiederaufnahme in der Armee ausgesprochen hatte. Neue Urteile über die Erfolge der WRIGHTschen Typhusschutzimpfung, welche sich durchaus günstig aussprechen, finden wir auf Grund statistischer Zusammenstellungen des schon von WRIGHT publizierten Materiales bei NATTAN-LARVIER[10] und F. FOORD. CAIGER[11]. Eigene Immunisierungsversuche nach der WRIGHTschen Methode hatte an sich und seinen Assistenten neuerdings DZIERZGOWSKI[12] angestellt. Die örtlichen und allgemeinen Erscheinungen unterschieden sich bei ihm nicht von den von anderen Autoren beobachteten. DZIEZRGOWSKI empfiehlt auf Grund seiner Erfahrungen besonders zur Erzielung hoher Immunität die Anwendung subtoxischer, aber öfter wiederholter Impfdosen.

Während die WRIGHTsche Typhusschutzimpfung in England seit den ersten Publikationen WRIGHTS bereits ihre Geschichte hat und hier und im Auslande zu zahlreichen Veröffentlichungen geführt hatte, war bis vor kurzem in Deutschland keine Gelegenheit vorhanden gewesen, die Typhusschutzimpfung an einem umfangreicheren Materiale in der Praxis zur Ausführung zu bringen und auf diese Weise hierüber Erfahrungen

zu sammeln. Unser Feldzug in Südwestafrika im Jahre 1904/05 sollte hierin Wandel schaffen. Trotz der umfassendsten und sorgfältigsten hygienischen Maßnahmen seitens der Sanitätsleitung der südwestafrikanischen Schutztruppe war es nicht möglich gewesen, bei den äußerst ungünstigen sanitären Verhältnissen in Südwestafrika — namentlich der Schwierigkeit der Wasserversorgung der Truppen im Felde — die weitere Ausbreitung des Abdominaltyphus bei der Schutztruppe ganz zu verhüten. Auf Anregung von verschiedenen Seiten, wobei namentlich auch das große Interesse, welches R. Koch der Schutzimpfungsfrage entgegenbrachte, Erwähnung zu finden verdient, trat man daher der Frage der Typhusschutzimpfung näher. Die Nachprüfung der bis dahin bekannten einzelnen Verfahren der Typhusschutzimpfung am Menschen wurde im Institut für Infektionskrankheiten vorgenommen; die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Arbeiten von Gaffky, Kolle, Hetsch & Kutscher[13], sowie Musehold, Steudel, Hetsch & Kutscher und Flemming, Morgenroth, Echardt, Eggert & Kuhn[14], schließlich Kolle[15] und Kutscher[16] niedergelegt.

Die genannten Untersuchungen wurden in der Weise am Menschen vorgenommen, dass unter genauer Kontrolle der im Blute auftretenden spezifischen Veränderungen die einzelnen Schutzimpfungsverfahren in größeren Versuchsreihen einer genauen Prüfung unterzogen wurden. In den genannten Arbeiten finden sich außerdem eingehende Beobachtungen über die örtlichen und allgemeinen, nach der Impfung bei den einzelnen Verfahren auftretenden Reaktionen. Für die Prüfung kamen in Betracht folgende Verfahren: 1. die Impfung mit großen Dosen abgetöteter Agarkulturaufschwemmung, nach Pfeiffer & Kolle; 2. mit kleinen Dosen abgetöteten Agarimpfstoffes nach Bassenge & Rimpau; 3. mit Bouillonimpfstoff nach Wright; 4. mit Impfstoff nach Shiga (»freie Rezeptoren« nach Neisser und Shiga) und schließlich 5. mit Impfpulver nach Wassermann. Die Unterschiede dieser Verfahren sind naturgemäß keine prinzipiellen, sondern nur in den Einzelheiten der Bereitung des Impfstoffes begründet. Alle arbeiten mit den Leibessubstanzen der Typhusbazillen, welche, wie wir aus den ersten Untersuchungen von Brieger, Kitasato & Wassermann wissen, die Immunität bei Typhus auslösen.

Zur Herstellung des Impfstoffes wurde ausschließlich ein Typhusstamm verwendet, der, aus einer Leichenmilz isoliert, eine mittlere Virulenz und vor allem ein ausgezeichnetes Bindungsvermögen für Typhusambozeptoren besaß. Auf letzteres wurde nach dem Vorgange von Wassermann[17] ein ganz besonderes Gewicht gelegt, da gute Bindungsfähigkeit für hervorragende immunisatorische Eigenschaften eines Stammes nach den Ausführungen des genannten Autors eine unerlässliche Vorbedingung zu sein schien.

Die in dem Blutserum der geimpften Personen auftretenden Immunkörper wurden in der Weise geprüft, dass vor der Immunisierung und etwa 7—10 Tage nach der jedesmaligen Impfung mittels Venenpunktion 5 ccm Blut aus der Armvene in der Ellenbeuge steril entnommen und auf spezifische Bakteriolysine und Agglutinine gegenüber Eberth-Gaffkyschen Bazillen verschiedener Provenienz untersucht wurden. Der Nachweis der Bakteriolysine geschah im Pfeifferschen Versuche, die Agglutinationswerte der betreffenden Immunsera wurden mittels der makroskopischen, im Institut für Infektionskrankheiten üblichen Methode nach zweistündigem Verweilen im 37°-Schrank festgestellt. Zur Prüfung der Sera, welche stets in einer vollständigen Auswertung bis zur

Titergrenze bestand, wurden außer dem zur Herstellung des Impfstoffes dienenden Stamme ein längere Zeit fortgezüchteter Typhusstamm W, der sich durch ziemlich konstante Meerschweinchenvirulenz auszeichnete und schließlich eine aus den Fäces eines südwestafrikanischen Typhusrekonvaleszenten isolierte Typhuskultur benutzt. Die Virulenz der genannten Kulturen lag zwischen $^1/_8$ und $^1/_{20}$ Normalöse für Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht.

Bezüglich der Herstellung des Impfstoffes sowie der Impfreaktionen und der beobachteten Schutzwerte im Blutserum der Geimpften bei den verschiedenen Verfahren ist folgendes zu bemerken.

Der Impfstoff nach PFEIFFER & KOLLE wird in folgender Weise gewonnen. Die zufolge zahlreichen diesbezüglichen vergleichenden Untersuchungen 10 Normalösen = 20 mg betragende Kulturmenge eines schräg erstarrten, 24 Stunden bei 37° gut bewachsenen Agarröhrchens mittlerer Weite wird nach Prüfung auf ihre Reinheit mit 4,5 ccm 0,85 proz. frisch bereiteter, steriler NaCl-Lösung mit Platinnadel abgeschwemmt und zwecks Zurückhaltung etwa mit abgeschwemmter Stückchen des Nährbodens durch ein steriles Gazefilter filtriert. Nachdem die Impfstoffflüssigkeit durch $1^1/_2$—2stündiges Belassen im 60°-Schrank sterilisiert ist, wird dieselbe mittels Aussaat geringer Mengen in schwach alkalischer Nährbouillon und auf Agar auf Sterilität geprüft. Der sterilisierte Impfstoff wird dann der besseren Haltbarkeit wegen mit 0,3% Phenol versetzt. Der auf diese Weise präparierte Impfstoff hält sich, kühl aufbewahrt, monatelang, ohne seine Wirksamkeit zu verlieren. Er wird in dunklen Glasfläschchen à 20 ccm abgegeben, welche mit sterilem Gummistopfen und Stanniolkapsel verschlossen sind. Zur ersten Impfung werden 0,5 ccm = 2 mg Agarkulturmasse, zur zweiten Impfung 1,0 ccm = 4 mg, zur dritten 1,5 ccm = 6 mg Kultur subkutan injiziert.

Als Injektionsstelle wird, ebenso wie bei den anderen Verfahren, als am geeignetsten die vordere Brustseite in der Mitte zwischen Brustwarze und Schlüsselbein gewählt. Der Unterarm eignet sich weniger gut zur Impfung, weil sich in seinem fettarmen, straffen Unterhautbindegewebe in der Regel ziemlich schmerzhafte und deshalb lästige entzündliche Exsudate bilden, desgleichen der Rücken, weil die Geimpften hier infolge der Injektion oft am Liegen und Schlafen behindert sind.

Ueber die örtlichen und allgemeinen Impfreaktionen, welche bei dem PFEIFFER-KOLLEschen Verfahren an 97 Geimpften genau beobachtet werden konnten, sei folgendes bemerkt.

In der Mehrzahl der Fälle stellt sich örtlich nach durchschnittlich 4—6 Stunden eine etwa handtellergroße, intensive, meist scharf begrenzte Rötung und Schwellung der Haut in der Umgebung der Impfstelle ein. Die anfänglich ziemlich erhebliche Schmerzhaftigkeit geht mit dem Nachlassen der Intensität der örtlichen Reaktion in ungefähr 48 Stunden allmählich fast vollständig zurück. Die eigentliche stärkere örtliche Reizung ist in der Regel bereits nach 24 Stunden geschwunden. In seltenen Fällen werden mehr diffuse Rötung und Schwellung beobachtet.

Die allgemeine Reaktion, welche häufig, jedoch nicht immer mit einem Schüttelfrost einsetzt, beginnt durchschnittlich ungefähr 3 Stunden nach der Impfung mit einer Steigerung der Körperwärme und ist ebenfalls in der Regel nach 24—48 Stunden vollständig abgelaufen. Bei 20,99% der Geimpften wurden nach der ersten Impfung Höchsttemperaturen von 37,5—38,0° C beobachtet, bei 33% Temperaturen zwischen 38,1 und 38,5°, bei 16,55% zwischen 38,6 und 39°, bei 14,33%

zwischen 39,1 und 39,5°, bei 6,66% zwischen 39,6 und 40,0°, bei 0,91% zwischen 40,1 und 40,5°. 7,37% der Geimpften hatten Temperaturen unter 37,5°.

Das Impffieber verläuft etwa bei der Hälfte der Fälle derart, dass es nach schnellem, steilen Anstieg nur wenige Stunden hindurch be-

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

steht (vgl. die angefügten Kurven — Kurve I), worauf dann die Körperwärme dauernd regelrecht bleibt. Bei einem anderen Teile der Geimpften tritt am 2. Tage ein Wiederanstieg des Fiebers ein mit sich anschließendem lytischen Abfall (Kurve II). In einigen Fällen wird wiederum eine mäßige kontinuierliche, während ungefähr 36 Stunden

bestehende Fieberbewegung mit steilem Anstieg und Abfall (Kurve III) und schließlich ein kontinuierlich oder remittierend bis zum zweiten Tage ansteigendes und sich dann ziemlich kritisch lösendes Fieber beobachtet (Kurve IV). Die Begleiterscheinungen der allgemeinen Reaktionen bestehen in der Regel in oft ziemlich erheblichen Kopfschmerzen, in allgemeiner Mattigkeit und Abgeschlagenheit, seltener in Gliederschmerzen, namentlich ziehenden Schmerzen in den Kniegelenken und Kreuzschmerzen. In 19,4% der von den genannten Autoren beobachteten Fälle trat Erbrechen, bei ebenfalls 19,4% ein bläschenförmiger Ausschlag an den Lippen ein. Zweimal wurde eine 36 Stunden anhaltende Albuminurie mit spärlichen hyalinen Cylindern beobachtet. Berücksichtigt man die kurze Dauer der Eiweiß- und Cylinderausscheidung, sowie das Fehlen von Epithel- und Blutcylindern, so kann man wohl annehmen, dass es sich in diesen Fällen offenbar um eine vorübergehende febrile Albuminurie und Cylindrurie gehandelt hat. Aehnliche Erscheinungen hat unter anderem KRAUS[18] vor kurzem nach dem Gebrauch mäßiger Mengen von Salicylpräparaten und anderen Substanzen beobachtet.

Die nach den zweiten und dritten Impfungen auftretenden Reaktionen sind im allgemeinen wesentlich geringer als die auf die erste Impfung folgenden, namentlich bei solchen Geimpften, welche nach der ersten Injektion eine ordentliche Reaktion durchgemacht haben. Der hier geschilderte Verlauf der Reaktionen konnte vom Verfasser in Gemeinschaft mit HETSCH bisher bei mehreren Tausend geimpfter Angehöriger der südwestafrikanischen Schutztruppe immer wieder beobachtet werden. Dauernde Schädigungen infolge der Impfung sind bisher trotz der großen Zahl der nach diesem Verfahren Geimpften niemals zu Tage getreten.

Was nun die nach den Injektionen bei dem PFEIFFER-KOLLEschen Verfahren der Typhusschutzimpfung im Blutserum der Geimpften auftretenden Schutzwerte betrifft, so sind diese oft schon nach einer Injektion, in der Regel aber nach der zweiten Impfung ziemlich bedeutende. Von acht Geimpften, welche HETSCH & KUTSCHER[13,14] genau verfolgen konnten, hatten drei nach der zweiten Injektion einen bakteriolytischen Titer von 1 : 1000, drei einen solchen von 1 : 500 und zwei von 1 : 200. Von acht nach der ersten Impfung geprüften Personen wies einer einen bakteriziden Titer von 1 : 1000, zwei einen solchen von 1 : 500, sechs einen solchen von 1 : 200 auf. Man kann wohl mit Recht annehmen, dass diese letzteren Blutwerte nach weiteren Injektionen noch eine wesentliche Steigerung erfahren haben werden. Die Prüfung war in diesen Fällen aus äußeren Gründen nur nach der ersten Impfung möglich. Die Immunsera der Geimpften brachten, was ausdrüklich erwähnt sei, nicht nur den zur Herstellung des Impfstoffes benutzten Typhusstamm, sondern unter anderen auch eine aus den Faeces eines südwestafrikanischen Typhusrekonvaleszenten isolierte Typhuskultur mittlerer Virulenz im Meerschweinchenkörper zur Auflösung.

Im allgemeinen läßt sich über die Höhe der nach der Impfung im Blute auftretenden bakteriziden Antikörper sagen, dass diese in der Regel etwa der Itensität der durch die Impfung hervorgerufenen Reaktion entspricht. Je kräftiger die Reaktion, desto höher im allgemeinen die Schutzwerte. Bei mehreren Geimpften, welche früher einen sicheren Typhus durchgemacht hatten, waren die Reaktionen sehr gering.

In drei Fällen konnte bei den vorher erwähnten Immunisierten das Bestehen der sogenannten »negativen Phase« der Immunität deutlich beobachtet werden. Auf diese Erscheinung hat bereits WRIGHT[7] hin-

gewiesen. Sie besteht darin, dass kürzere Zeit, etwa 7 Tage, nach der zweiten Impfung geringere bakteriolytische Schutzwerte im Blute der Geimpften vorhanden sind, als nach der ersten Injektion bereits nachgewiesen werden konnten. Ihre Erklärung findet diese Erscheinung darin, dass die nach der ersten Impfung fertig gebildeten Schutzstoffe durch die Rezeptoren der bei der zweiten Impfung injizierten Bakterien gebunden sind, ohne dass es bereits zur weiteren Antikörperbildung im immunisierten Organismus und zur Abstoßung der fertigen Schutzstoffe ins Blutserum im Ueberschuss gekommen ist. Die Folge hiervon ist ein vorübergehendes Absinken der Antikörperkurve. Ungefähr 12—14 Tage nach der zweiten bzw. dritten Injektion ist die »negative Phase« bereits wieder vollständig verschwunden. In praktischer Beziehung giebt sie uns bei der Durchführung der Typhusschutzimpfung, worauf auch schon Wright hingewiesen hat, einen Fingerzeig dafür, dass man mindestens 14 Tage nach der letzten Immunisierung die Geimpften noch nicht der Typhusinfektion aussetzen darf, da dieselben in dieser Zeit infolge der »negativen Phase« eine besonders hohe Empfindlichkeit für die Infektion besitzen. In der That sind, wie aus den diesbezüglichen Ausführungen von Steudel hervorgeht, bei den in Südwestafrika gegen Typhus geimpften Personen in einigen Fällen Infektionen unmittelbar im Anschluss an die letzte Impfung beobachtet worden, welche man wohl nicht fehl gehen wird den geschilderten Umständen zur Last zu legen.

Bei sämtlichen nach der Pfeiffer-Kolleschen Methode geimpften Personen konnte ebenfalls eine mehr oder weniger ausgesprochene Steigerung der spezifischen Agglutinine festgestellt werden. Da es indes als sicher zu betrachten ist, dass die Agglutinine nicht in unmittelbarer Beziehung zur Immunität stehen, so soll auf die Agglutinationstiter der geprüften Sera hier nicht näher eingegangen werden. Bemerkt sei indessen, dass die Agglutinationswerte zur Höhe der bakteriolytischen Blutwerte, wie dieses ja auch zu erwarten war, in keinerlei direkten Beziehungen standen.

Bassenge & Rimpau[19] hatten seiner Zeit einen besonderen Wert bei der Ausarbeitung ihres Typhus-Schutzimpfungsverfahrens darauf gelegt, unter Vermeidung stärkerer Reaktionen zu immunisieren. Sie hofften, dieses Ziel am ehesten durch Anwendung kleinster Mengen abgetöteter Agarkultur zu erreichen. Ihr Verfahren deckt sich im übrigen vollständig mit dem Pfeiffer-Kolleschen, nur dass sie statt der großen Dosen Impfstoff nur $^1/_{30}$, $^1/_{15}$ und $^1/_5$ Normalöse Agarkultur in zehntägigen Intervallen zur Injektion verwandten. Die von den genannten Autoren erzielten bakteriziden Schutzwerte hatten, worauf auch früher schon Lentz und Hetsch hingewiesen haben, infolge der von ihnen angewandten ungleichmäßigen Methodik bei ihren Prüfungen der Immunsera im Tierversuch einen einwandsfreien Vergleich mit den von Pfeiffer & Kolle früher erhaltenen Schutzwerten nicht recht zugelassen. Die gelegentlich der Nachprüfungen der einzelnen Verfahren der Typhusschutzimpfung mit der Bassenge-Rimpauschen Methode erzielten bakteriziden Titer blieben jedenfalls weit hinter denen, die mit großen Dosen Agarimpfstoff erhalten wurden, zurück. Bei drei nach Bassenge & Rimpau Immunisierten erreichten selbst nach der dritten Injektion die bakteriolytischen Werte der Serumproben nur einen Titer von 1:50, während sie bei den drei anderen Versuchspersonen die Werte normaler menschlicher Sera nicht überschritten.

Die örtlichen Reaktionen, welche bei dem genannten Verfahren zur Beobachtung kommen, sind nicht geringer als die auf die Impfung mit großen Dosen folgenden. Die allgemeinen Reaktionen sind dagegen sehr wenig ausgesprochen. Vier von den Geimpften hatten weder Temperatursteigerung noch sonstige allgemeine Beschwerden, zwei klagten über geringe Mattigkeit, ihre Höchsttemperatur betrug 37,8°.

Bei der Anwendung dieser minimalen Mengen Agarkultur kommt sehr deutlich das für jede aktive Immunisierung mit Vollbakterien geltende Grundgesetz zum Ausdruck, dass erstens eine im Verhältnis zum Körpergewicht allzu kleine Menge abgetöteter Bakterien keine Reaktion hervorzubringen im stande ist, und dass zweitens ohne genügende Reaktion sich nennenswerte bakterizide Blutwerte nicht erzielen lassen. Bei der ganzen Anlage des Verfahrens, das ja das an und für sich im Interesse der Impflinge begreifliche Prinzip verfolgte, mit geringen Reaktionen zu arbeiten, war dieses Ergebnis der Nachprüfung durchaus zu erwarten.

An dritter Stelle wären hier das Wrightsche Verfahren und die bei der Nachprüfung erzielten Resultate kurz zu besprechen. Wright[7] verwendet bekanntlich zur Immunisierung neuerdings 2 Stunden bei 60° abgetötete Typhusbouillonkulturen, welche 2 Tage bei 37° gewachsen sind. Früher benutzte der genannte Autor, soweit bekannt, Bouillonkulturen, welche 14 Tage lang bei 37° bebrütet waren. Nach Wrights Vorgang wurde bei der Nachprüfung seines Verfahrens als erste Impfdosis die für 100 g Meerschweinchengewicht tötliche Dosis Bouillonimpfstoff gewählt. Diese betrug bei den genannten Versuchen 1,5 ccm Impfstoff, bei der zweiten Impfung wurde die doppelte Menge injiziert. Die örtlichen auf die Impfung folgenden Erscheinungen entsprechen im allgemeinen den bei dem Pfeiffer-Kolleschen Verfahren beschriebenen. Die lokale Schwellung tritt in der Regel etwas ausgesprochener, dafür aber meist etwas weniger schmerzhaft auf. Die allgemeinen Impffolgen beginnen ebenfalls nach 3—3½ Stunden; die Steigerungen der Körperwärme (bis 39,2°) halten meist etwa 2 Tage an und sind hier ebenfalls mit Kopfschmerzen, allgemeiner Abgeschlagenheit und zuweilen Erbrechen vergesellschaftet.

Die bakteriziden Schutzwerte des Blutserums scheinen bei dem Wrightschen Verfahren nicht ganz die Höhe der bei der Anwendung großer Agardosen beobachteten zu erreichen. Die bei den genannten Nachprüfungen erhaltenen Werte beziehen sich allerdings nur auf fünf Prüfungen nach der ersten Injektion — eine weitere Auswertung der Sera konnte aus äußeren Gründen nicht vorgenommen werden — und erreichten dreimal Werte von 1 : 100, zweimal solche von 1 : 50. Es ist wohl auch hier mit Sicherheit anzunehmen, dass die Prüfung nach der zweiten Impfung noch höhere Blutwerte ergeben haben würde.

Wenn also anscheinend mit dem Bouillonimpfstoff ebenfalls ausgesprochene bakterizide Titer im Blutserum der Geimpften sich erzielen lassen, so hat diese Methode dennoch gegenüber dem auf die Benutzung größerer Mengen abgetöteten Agarimpfstoffes basierenden Verfahren den nicht gering anzuschlagenden Nachteil der mangelhaften Dosierbarkeit. Verfasser hatte seiner Zeit die für 100 g Meerschweinchen tödliche Dosis Bouillonimpfstoff bei der genannten Nachprüfung des Wrightschen Verfahrens an einer größeren Reihe von Meerschweinchen geprüft. Es trat auch hier die auch sonst zu beobachtende Thatsache störend in die Erscheinung, dass die Resistenz der

Meerschweinchen gegenüber Typhusbakterien außerordentlichen individuellen Schwankungen unterworfen ist, sobald man, wie hier, mit der einfach tödlichen Menge von Bakterien arbeitet. Man wird daher, namentlich wenn man, was aber durchaus notwendig erscheint, mit größeren Versuchsreihen von Tieren experimentiert, häufig bezüglich der einfach tödlichen Menge Impfstoff sich widersprechende Versuchsergebnisse erhalten; hierdurch muss naturgemäß die Sicherheit des Verfahrens in hohem Maße beeinträchtigt werden. Die außerdem von Wright angegebene Methode der Bestimmung der Anzahl der Bakterien des Impfstoffes mittelst Zählung derselben ist zwar sehr sinnreich, aber äußerst kompliziert und zeitraubend. Ein zweiter Umstand, auf den hier hingewiesen zu werden verdient, ist der, dass namentlich in älteren Bouillonkulturen infolge des unausgesetzten Zugrundegehens von massenhaften Bakterienzellen in solchen Kulturen sich ausnahmslos Abbauprodukte der betreffenden Bakterien finden, bei der Eiweißfäulnis entstehende Körper, welche erstens für die betreffende Bakterienart wohl kaum spezifisch sind und die ferner zweifellos der auf die Impfung folgenden Reaktion unter Umständen einen ursprünglich nicht beabsichtigten und unübersehbaren Verlauf geben können. Diese Ueberlegung ist vielleicht auch für Wright maßgebend gewesen, die Zeit der Bebrütung seiner Kulturen von ursprünglich 14 Tagen auf 48 Stunden herabzusetzen. Ob es fernerhin selbst für den technisch Geübten unter allen Umständen möglich sein wird, mit Bouillonkulturen stets steril zu arbeiten — man denke z. B. an Tetanus —, mag dahingestellt bleiben. Der unbestreitbare Vorteil des Bouillonimpfstoffes, nämlich seine leichte und bequeme Herstellbarkeit, die namentlich für Massenimpfungen, wie sie Wright in Südafrika durchgeführt hat, ins Gewicht fällt, erscheint durch die geschilderten Bedenken durchaus in Frage gestellt, zumal wenn man bedenkt, dass auch die Herstellung des Agarimpfstoffes im großen nach Pfeiffer & Kolle sich ohne nennenswerte Schwierigkeiten monatelang bereits in der Praxis hat durchführen lassen.

Handelte es sich bei den bisher besprochenen Verfahren der Typhus-Schutzimpfung um eine Immunisierung mit Vollbakterien, so benutzten sowohl Shiga[29] als auch Wassermann[17] bei den von ihnen empfohlenen Verfahren nicht die Bakterien als solche, sondern gewissermaßen Bakterienexakte. Auf derselben Grundlage beruht die später zu besprechende Typhus-Schutzimpfungsmethode, welche Bassenge & Mayer[21] unter der Leitung von Brieger ausgearbeitet haben.

Der Impfstoff nach Shiga[20] wird bekanntlich in der Weise hergestellt, dass die Kulturmasse eines gut bewachsenen, 24 stündigen, schräg erstarrten Agarröhrchens mit 5 ccm steriler physiologischer NaCl-Lösung abgeschwemmt, 1 Stunde bei 60° abgetötet und dann 48 Stunden bei 37° der Autolyse überlassen wird. Nach dem Autolysieren wird die Abschwemmungsflüssigkeit durch sterile keimdichte Reichelkerzen filtriert. Das keimfreie Filtrat enthält nach Neisser & Shiga[22] die sogenannten »freien Rezeptoren«. Sterilitätskontrollen werden nach dem Abtöten und nach der Filtration vorgenommen. Der Impfstoff wird mit 0,5 proz. Phenol versetzt. Zur Injektion werden 0,5 ccm Impfstoff verwandt. Shiga hatte seiner Zeit sein Verfahren an zwei Versuchspersonen geprüft und die Höhe seiner erzielten Schutzwerte mittels des bakteriziden Reagensglasversuches ermittelt. Er empfiehlt sein Verfahren hauptsächlich wegen der geringen örtlichen und all-

gemeinen Reaktionen. Die letztere Beobachtung SHIGAS konnte bei der Nachprüfung dieser Methode nicht bestätigt werden. Bei allen drei nach SHIGA Geimpften stellten sich im Gegenteil an der Impfstelle außerordentlich heftige Schmerzhaftigkeit und eine erysipelartige Rötung ein, welche von einer schmerzhaften Schwellung der regionären Lymphdrüsen begleitet war. Die Allgemeinerscheinungen nach der Impfung waren im einem Falle sehr erheblich (Fieber 39,5°, schweres Krankheitsgefühl, mehrmaliges Erbrechen, leichte Benommenheit, angeblich zeitweilige Amaurose), in den beiden anderen Fällen waren sie gering und nur mit einer leichten Temperatursteigerung verbunden. Die Auswertung der Serumproben ergab nach der einmaligen Impfung — eine zweite Impfung unterblieb wegen der starken örtlichen und in einem Falle allgemeiner Erscheinungen — Titer von 1 : 100, 1 : 50 und 1 : 20.

Die Erklärung für die starken entzündlichen Erscheinungen an der Impfstelle und wahrscheinlich auch für die bedrohlichen Allgemeinerscheinungen bei dem einen der Geimpften, ist wohl darin zu suchen, dass während des 48 stündigen Autolysierungsprozesses bei 37° massenhaft Bakterien in der Aufschwemmung zu Grunde gehen, welche die frei werdenden und ausgelaugten Endotoxine nun an die Flüssigkeit abgeben. Nach der Injektion dieses Impfstoffes findet dann vom Unterhautbindegewebe aus eine sehr schnelle und unvermittelte Resorption der Bakteriengifte statt, wodurch wiederum die heftigen lokalen und bei besonders Disponierten auch die stürmischen allgemeinen Erscheinungen bedingt sind. Bei der Einverleibung der unversehrten Bakterienzelle, wie sie bei den Immunisierungsverfahren mit Vollbakterien stattfindet, müssen die Bakterienleiber erst im Unterhautzellgewebe allmählich aufgelöst werden. Die Folge hiervon wird naturgemäß eine langsame Resorption und ein weniger stürmischer Verlauf der Reaktion sein. Die mit dem SHIGAschen Verfahren bei der genannten Nachprüfung gemachten Erfahrungen sind zwar, wie zugegeben werden soll, nur an einem kleinen Materiale gesammelt worden, immerhin aber lassen sie das genannte Verfahren in seiner jetzigen Gestalt nicht empfehlenswert erscheinen.

Auf ähnlichen Prinzipien wie das SHIGAsche Verfahren beruht die von A. WASSERMANN[17] empfohlene Methode der Immunisierung gegen Typhus. Sechs gut bewachsene, schräg erstarrte, 24 stündige Agarkulturen werden mit je 30 ccm sterilem destilliertem Wasser abgeschwemmt, bei 60° 1 Stunde abgetötet und nach Prüfung der Sterilität 5 Tage lang bei 37° der Autolyse unterzogen. Das durch keimdichte Reichelkerzen keimfrei filtrierte Autolysat wird dann bei 35° im Vacuum zum festen Rückstand, einem gelblichen amorphen Pulver, eingedickt. Von diesem »Impfpulver« wird eine Menge, welche sechs Normalösen der ursprünglichen Kulturmasse entspricht, zur Injektion in steriler NaCl-Lösung gelöst, verwandt. Die örtlichen und die allgemeinen Reaktionen sind bei dem WASSERMANNschen Verfahren nach den bisherigen Beobachtungen sehr gering. Wenn trotzdem bei den Geimpften bakterizide Blutwerte auftreten (nach einer Injektion zweimal Titer von 1 : 50, dreimal solche von 1 : 100, einmal von 1 : 200), so findet dieses wohl darin seine Erklärung, dass infolge des exzessiven Austrocknungsprozesses, welchem das Autolysat unterworfen wird, mit den spezifischen, die Reaktion auslösenden Bestandteilen desselben Veränderungen uns bisher unbekannter Natur vor sich gehen, ohne dass es hierbei zu einer Schädigung der Wirksamkeit der immu-

nisierenden Substanzen kommt. Neuerdings hat Löffler[23] ein ähnliches Verfahren der Immunisierung mit Vollbakterien für Tiere angegeben, welches ebenfalls nach einer Vorbehandlung der bis zur Gewichtskonstanz im Exsikkator getrockneten Bakterienleibessubstanz durch hohe Trockenhitze (120° C) nach den Angaben des genannten Autors bedeutende Schutzwerte im Blute der immunisierten Tiere auslöst. Eine Nachprüfung des letztgenannten Verfahrens am Menschen hat, so weit bekannt, bisher nicht stattgefunden.

Wenn nun auch das Wassermannsche »Impfpulver« an und für sich vielleicht einen genügenden Impfschutz verleiht, so stellen sich doch in der Praxis der Durchführung dieses Verfahrens nicht unerhebliche Schwierigkeiten in den Weg. Zunächst ist die Herstellung des Pulvers ziemlich kompliziert, namentlich der Trocknungsprozess, bei welchem sehr leicht nachträgliche Verunreinigungen mit aus der Luft stammenden Bakterien vorkommen können. Weiterhin ist naturgemäß die Herstellung des Impfpulvers in großen Mengen zum Zwecke der Massenimpfungen, mit denen man bei einem brauchbaren Verfahren in der Praxis immer rechnen muss, kaum durchführbar. Ein fernerer Uebelstand, der zuweilen beobachtet wird, ist die schwere und mangelhafte Löslichkeit des Impfpulvers. Worauf sie im Einzelfalle beruht, lässt sich bisher nicht mit Sicherheit sagen. Jedenfalls wird durch diesen Umstand die genaue Dosierbarkeit des Impfpulvers in Lösungen nicht unwesentlich beeinträchtigt, manchmal vielleicht sogar gänzlich in Frage gestellt. Es erscheint jedoch nach dem Gesagten nicht ausgeschlossen, dass das Wassermannsche Typhusschutzimpfungsverfahren sich als verbesserungsfähig erweist, und dass es später auch gelingen wird, mit einem vielleicht modifizierten und verbesserten Verfahren nach Wassermann einen selbst bei Massenimpfungen brauchbaren und gut wirksamen Impfstoff herzustellen.

Ein erst in letzter Zeit empfohlenes Typhusschutzimpfungsverfahren ist, wie schon oben erwähnt, von Bassenge & Mayer[21] ausgearbeitet worden. Dasselbe lehnt sich an das Neisser-Shigasche Verfahren an. Bassenge & Mayer schwemmen 24stündige, bei 37° bewachsene Agarkulturen mit sterilem destilliertem Wasser ab und lassen die Bakterienaufschwemmung bei Zimmertemperatur 3 Tage lang im Schüttelapparat ausschütteln. Bei diesem Verfahren werden nach Brieger die Immunität auslösenden spezifischen Substanzen der Bakterien in der für die Erhaltung der Wirksamkeit dieser Stoffe schonendsten Weise dadurch gewonnen, dass die betreffenden Bakterien vorher nicht (bei der Abtötung) erhitzt werden. Man erhält sie hierbei in der reinsten Form ferner zufolge des Umstandes, dass bei der Behandlung bei Zimmertemperatur die Autolyse weniger intensiv und infolgedessen schonender stattfindet, als bei 37°, wo außer den spezifischen Stoffen stets Abbauprodukte der abgestorbenen Bakterienzellen in die Flüssigkeit übergehen sollen. Die Aufschwemmungsflüssigkeit wird nach Beendigung des Schüttelungsprozesses durch Filtration mittels keimdichter Bakterienfilter von den überlebenden Typhusbazillen befreit, auf Sterilität geprüft und mit Phenol versetzt. Bei dem zuletzt von den genannten Autoren hergestellten Impfstoffe entsprach die zur einmaligen Impfung verwandte Filtratmenge der ursprünglichen Kulturmasse eines ganzen schräg errstarrten Agarröhrchens. Die Vorzüge des Verfahrens sollen nach den Angaben der genannten Autoren darin bestehen, dass erstens die Impfreaktionen minimale sind; dieser Umstand wird darauf

zurückgeführt, dass wirklich nur die in Lösung übergehenden spezifischen, bakterizide Antikörper auslösenden Bakteriensubstanzen zur Verwendung gelangen, welche infolge der schonenden Vorbehandlung in ihrer Wirksamkeit voll erhalten sind, während z. B. die bei der Impfung mit Vollbakterien nach Ansicht der genannten Autoren als unnützer Ballast mitinjizierten Bakterienhüllen, deren Einverleibung sie den bei den starken Reaktionen beobachteten unangenehmen Nebenwirkungen zuzuschreiben geneigt sind, hierbei vollständig in Wegfall kommen. Ein weiterer Vorzug der Methode ist nach BASSENGE & MAYER darin zu suchen, dass bereits eine einmalige Impfung sehr hohe bakterizide Schutzwerte im Blutserum der Geimpften zu erzeugen im stande ist.

Das Verfahren von BASSENGE & MAYER, welches nach den genannten Mitteilungen an neun Versuchspersonen geprüft ist, hätte also, vorausgesetzt, dass eine Nachprüfung an einem größeren Materiale die genannten Angaben bestätigt, zweifellos in die Augen springende Vorteile. Es darf jedoch nicht verschwiegen werden, dass sich bei der kritischen Betrachtung desselben doch mancherlei nicht unerhebliche Bedenken gegen dasselbe geltend machen lassen. Bei der Durchsicht der der genannten Arbeit beigefügten Versuchsprotokolle fällt zunächst ein Umstand auf, der sonst bisher, soweit bekannt, bei der aktiven Immunisierung noch niemals beobachtet worden ist. Es muss als eine nach den bisherigen Erfahrungen durchaus feststehende Thatsache betrachtet werden, dass bei jeder aktiven Immunisierung des lebenden Organismus — und es ist nicht einzusehen, weshalb sich in dieser Beziehung der menschliche Organismus anders verhalten sollte als der tierische, in Bezug auf welchen diese Erfahrungsthatsache als gültig zu betrachten ist — sich die Bildung der baktericiden Antikörper in der Weise vollzieht, dass etwa 10—14 Tage nach erfolgter einmaliger Immunisierung der Titerstand des Serums am höchsten ist. Der Anstieg der Antikörperkurve erfolgt ziemlich steil, die Kurve fällt dann gewöhnlich allmählich wieder ab; schließlich verschwinden die Bakteriolysine nach kürzerer oder längerer Zeit wieder gänzlich aus dem Blutserum. Von diesem Gesetze — man kann diesen Ausdruck bei der sich immer gleichbleibenden Konstanz dieser Erscheinung gebrauchen — weichen die mitgeteilten Protokolle insofern ganz erheblich ab, als sich hier in verschiedenen Fällen eine ganz allmähliche, sich über Wochen — in einem Falle bis zu 10 Wochen nach der Impfung — hinziehende, zuweilen ganz exzessive Steigerung des bakteriziden Serumtiters findet, ein Vorgang, zu welchem wir bisher ein Analogon in unseren Erfahrungen über das Zustandekommen der aktiven Immunität nicht besitzen. BASSENGE & MAYER prüften ihre Schutzwerte im PFEIFFERschen Versuche. Eine bisher nicht veröffentlichte Nachprüfung der genannten Immunisierungsmethode, welche von JAFFÉ an Meerschweinchen vorgenommen wurde, ergab jedenfalls keine Immunität dieser Tiere nach einer einmaligen Injektion.

Ein anderer Umstand, der bei der Verwendung lebender Typhuskulturen zur Herstellung eines an Menschen zu verwendenden Impfstoffes zu Bedenken Veranlassung giebt, ist die Unsicherheit der bakteriendichten Filter. Durch umfangreiche Untersuchungen von PFUHL[24] müssen wir es als erwiesen ansehen, dass bei weitem nicht alle sogenannten bakteriendichten Filter — Reichelkerzen, Pukallfilter, Chamberlandkerzen — wirklich das Postulat der Bakteriendichtigkeit erfüllen.

Dieser Umstand wird schon bei der Herstellung des Bassenge-Mayerschen Impfstoffes im kleinen, vielmehr aber noch bei einer Massenherstellung zu Impfungen im großen Maßstabe in Betracht kommen, da hier naturgemäß bei Verwendung einer großen Anzahl von Filtern leicht ein nicht bakteriendichtes mit unterlaufen kann. Der Nachweis weniger Typhusbazillen in dem Filtrat dürfte trotz eventueller Anreicherung einigermaßen schwierig sein und wiederum große Mengen Impfstoff absorbieren. Jedenfalls ist aber wohl unter keinen Umständen gleichgültig, ob einem Menschen lebende Typhusbazillen einverleibt werden. Diese Bedenken allein genügen, überhaupt von der Verwendung lebender Kulturen zur Herstellung von Menschenimpfstoff abzusehen.

Die Anforderungen, welche man an ein in der Praxis gut durchführbares Schutzimpfungsverfahren stellen muss, sind, wie Kolle[15] präzisiert hat, folgende. Das Verfahren soll ungefährlich und zuverlässig sein. Zur Erfüllung dieser Bedingungen muss ein sicher steriler, d. h. abgetöteter Impfstoff verlangt werden, der gut zu konservieren und sicher dosierbar ist. Eine weitere unerlässliche Bedingung ist die praktische Duchführbarkeit des Impfverfahrens. Die Reaktionen müssen zur Erzielung der Immunität ausgesprochen sein, jedoch einen derartigen Verlauf nehmen, dass ohne Schädigung des zu Impfenden zwei bis drei Impfungen in kurzer Folge hintereinander vorgenommen werden können. In ungefähr 14 Tagen muss im allgemeinen die eigentliche Impfung vollzogen sein. Schließlich müssen wir die Forderung stellen, dass die Impfmethode wissenschaftlich gut begründet und kontrollierbar ist. Der vermutliche Impferfolg spricht sich, bis die immer erst später folgenden Impfstatistiken eine endgültige Uebersicht ergeben, zunächst für die wissenschaftliche Kontrolle des Verfahrens bei dem heutigen Stande der Immunitätsforschung in dem Auftreten und der Höhe der im Blutserum der Geimpften nachweisbaren bakteriziden Antikörper aus. Wenn auch letztere wohl nicht den absoluten Gradmesser der eingetretenen Immunität darstellen, so sind sie doch ohne Zweifel als Indikator dafür zu betrachten, dass in dem geimpften Organismus eine spezifische Zellumstimmung eingetreten ist, als deren Folge es die Organzellen des Immunisierten gelernt haben, selbst auf den kleinsten spezifischen Reiz hin bei einsetzender Infektion mit maximaler Bildung von Antikörpern zu reagieren.

Wenn wir an der Hand dieser generellen Forderungen die einzelnen im obigen näher besprochenen Verfahren der Typhusschutzimpfung kritisch prüfen, so ergiebt sich, dass bei dem heutigen Stande der Wissenschaft und in Uebereinstimmung mit den Tierversuchen von Brieger, Kitasato & Wassermann die Impfung mit möglichst großen Mengen abgetöteten Agarimpfstoffes die günstigsten Aussichten auf Erzielung eines einigermaßen sicheren Impfschutzes bietet. Hierfür sprechen zunächst bezüglich der Antikörperbildung außer Beobachtungen an aktiv immunisierten Tieren auch die bisherigen Untersuchungen an immunisierten Menschen, so weit man, wie schon gesagt, die spezifischen Bakteriolysine als Gradmesser des eingetretenen Impfschutzes betrachten kann. Wir dürfen bei der Beurteilung dieser Frage aber auch die Thatsache nicht außer acht lassen, dass nicht jeder Organismus im stande ist, als Reaktion auf die Impfung Antikörper zu produzieren. Dieses Vorkommnis sehen wir ja bei der Immunisierung von Tieren sehr häufig. Die Fähigkeit der aktiven Antikörperbildung ist eben großen individuellen Schwankungen unterworfen. Hierdurch wird z. B. verständlich, dass Typhus-

rezidive kurze Zeit nach der eben überstandenen Infektion auftreten können, oder dass zuweilen Neuinfektionen an Typhus beobachtet werden.

Aber selbst beim Bestehen nachweisbarer bakterizider Antikörper wird unter Umständen eine Neuinfektion des betreffenden Organismus mit Typhus stattfinden können. Letzteres müssen wir annehmen, seitdem durch die neuerdings unter KOLLES Leitung von BESSERER & JAFFÉ ausgeführten Untersuchungen als erwiesen zu betrachten ist, dass analog wie dies zuerst von WASSERMANN & OSTERTAG für die Schweineseuchebakterien gezeigt wurde, nicht alle echten Typhusstämme durch ein und dasselbe bakterizide Typhusserum beeinflusst werden, oder dass wenigstens diese Beeinflussbarkeit in außerordentlichen Grenzen schwankt. Als Neuinfektion in diesem Sinne und nicht als Rezidiv ist wahrscheinlich auch der kürzlich von JÜRGENS[30] beschriebene und gegen die Bedeutung der Bakteriolysine für die Immunität gedeutete Fall aufzufassen, bei welchem kurz vor der Wiedererkrankung, welche ungefähr 3 Monate nach der ersten Typhusinfektion erfolgte, bakterizide Antikörper in nachweisbarer Menge im Blute des Erkrankten vorhanden waren. Die Berücksichtigung dieser speziellen Verhältnisse könnte eventuell die Frage der Verwendung eines polyvalenten Impfstoffes, wie WASSERMANN ihn vorschlägt, zur Erwägung stellen.

Wenn wir nach dem Gesagten die Titerveränderungen im Blutserum der Geimpften zwar für einen wertvollen Maßstab, aber nicht allein als ausschlaggebend für den Grad der erreichten Immunität betrachten dürfen, so muss andererseits auch die nach der Impfung auftretende Reaktion bei der Beurteilung dieser Frage berücksichtigt werden. Auf Grund ausgedehnter Tierversuche muss man für eine genügende Immunität ausgesprochene Reaktionen verlangen. Wenn letztere, gerade so wie beim Tier, auch beim Menschen individuellen Schwankungen unterworfen sind, so steht ihre Intensität im allgemeinen doch in einem gewissen Zusammenhange mit der Quantität der injizierten und resorbierten Bakterienmenge. Für die eventuelle Dauer des Impfschutzes ist namentlich die Höhe und die Anzahl der Reaktionen sicherlich nicht ohne Bedeutung. Die Allgemeinreaktion ist eine durchaus wünschenswerte Begleiterscheinung des durch die Impfung bedingten spezifischen Reizes, welcher den zu immunisierenden Organismus trifft. Bleibt sie wegen zu geringer Impfdosis aus, so ist auch ein dauernder Immunisierungseffekt nicht zu erwarten.

Diese Ueberlegungen ergeben ohne weiteres, dass der nach der Typhusschutzimpfung eintretende Impfschutz kein absoluter, sondern in allen Fällen nur ein relativer sein kann. Die Erwartungen, welche auf den endgültigen Erfolg der Impfung gerichtet sind, dürfen daher, wie KOLLE ganz richtig betont, weder von allzu großer Skepsis, noch von allzu großem Enthusiasmus beherrscht werden. (Vergl. auch die diesbezügl. Arbeiten von KOLLE[27], HETSCH[28], KUTSCHER[29]). Ein abschließendes Urteil über den Impferfolg wird natürlich erst eine ausführliche und genaue Statistik erlauben, wie sie von der Sanitätsleitung für die Angehörigen der südwestafrikanischen Schutztruppe durch die Einführung von Typhuszählkarten nach dem Muster der in der Armee gebräuchlichen Tuberkulosezählkarten aufs sorgfältigste vorbereitet ist. Die in Aussicht stehende Verwertung des statistischen Materiales hat vor der oben erwähnten WRIGHTschen Statistik den großen Vorzug, dass sie auf Grund genauer

Listenführung über diese Geimpften (Eintragung der Anzahl und des Termines der Impfungen in das Nationale), soweit überhaupt möglich, eine genaue Verfolgung des Schicksals jedes einzelnen Geimpften ermöglicht. Aus den Zählkarten wird ferner die Schwere und der Verlauf der Infektion, ihr Ausgang, ob in Heilung oder Tod, deutlich ersichtlich, sein und schließlich werden sich aus ihnen Vergleichswerte gewinnen lassen über die Infektionsbedingungen, denen Geimpfte und Nichtgeimpfte gleichzeitig ausgesetzt waren. Auf diese Weise wird eine sachgemäße Verwertung des statistischen Materiales mit ziemlich hoher Sicherheit gewährleistet, namentlich wenn die Endergebnisse der Statistik nicht über zu lange Zeiten zusammengefasst werden. Es ist ohne weiteres klar, dass sich eine Statistik sofort zu Ungunsten der Geimpften verändern muss, sobald sie sich über den Zeitraum des vermutlichen Impfschutzes hinaus ausdehnt. Es kommen also für die hier einschlägigen Verhältnisse eigentlich nur die statistischen Ergebnisse von etwa ³/₄—1 Jahre in Frage, auf welche Zeit etwa der Impfschutz bei dem Pfeiffer-Kolleschen Verfahren bemessen wird.

Wenn auch zur Zeit zahlenmäßige Beweise in größerem Umfange über die Erfolge der Schutzimpfungen bei der südwestafrikanischen Schutztruppe wegen der Verteilung der Truppen auf ein zu großes Gebiet noch nicht möglich sind, so geht aus den Ausführungen, welche Steudel[25] im Anfang Oktober dieses Jahres zu dieser Frage auf dem zweiten deutschen Kolonialkongress gegeben hat, im allgemeinen doch hervor, dass an der erheblichen Abnahme der Typhusmorbidität und -Mortalität, wie sie zur Zeit in Südwestafrika beobachtet wird, die Typhusschutzimpfung zum mindesten einen nicht unwesentlichen Anteil hat. Zu denselben Ergebnissen kommt Schian[26]. Darin stimmen ferner sämtliche bisher bekannt gewordenen Berichte über die Typhusschutzimpfung in Südwestaftrika überein, dass die trotz der Impfung an Typhus Erkrankten in der Regel eine wesentlich leichtere und schneller ablaufende Infektion durchmachen als die Nichtgeimpften; diese Beobachtung gewinnt an Bedeutung, wenn man berücksichtigt, dass im allgemeinen die Typhusinfektion bei den in Südwestafrika erkrankten Angehörigen der Schutztruppe einen außerordentlich schweren Verlauf mit hoher Mortalität zu nehmen pflegte.

Die einzige zahlenmäßige Unterlage für die bisherigen Erfolge der Pfeiffer-Kolleschen Typhusschutzimpfung bei der südwestafrikanischen Schutztruppe liegt bisher vor in dem neuesten diesbezüglichen Bericht von Morgenroth[35]. Wenngleich die dem genannten Bericht zu Grunde liegenden Zahlenangaben auch unbedingt noch keinen Anspruch darauf machen können, sichere Vergleichswerte zwischen Geimpften und Nichtgeimpften zu geben, so seien sie doch hier angeführt. Von 424 Typhuserkrankungen, welche auf Grund der oben erwähnten Typhuszählkarten bisher gemeldet waren, entfielen 324 auf Nichtgeimpfte und 100 auf Geimpfte. Die Mortalität betrug bei den Nichtgeimpften 11,9 %, bei den Geimpften dagegen nur 4 %. Drei der Gestorbenen waren nur einmal geimpft, ein zweimal Geimpfter hatte an Sepsis als Komplikation des Typhus gelitten. Bei den Geimpften verliefen die Erkrankungen in den weitaus meisten Fällen wesentlich milder und schneller als bei den Nichtgeimpften. Komplikationen und Rezidive waren weitaus seltener. Morgenroth spricht sich auf Grund der günstigen Erfahrungen mit der Schutzimpfung sogar dahin aus, dieselbe solle für die nach Südwestafrika hinausgehenden Schutztruppen obligatorisch ein-

geführt werden. Da sich im Felde die Impfung nur mit großen Schwierigkeiten durchführen lässt, namentlich auch wegen der in der sogenannten negativen Phase erhöhten Infektionsempfänglichkeit schlägt er weiter vor, die Impfung bereits vor der Ausreise in Deutschland vollständig durchzuführen.

Es soll nun am Schluss dieser Betrachtungen noch kurz die Frage gestreift werden, unter welchen Bedingungen bei dem heutigen Stande der Schutzimpfungsfrage die Impfung angezeigt erscheint. In Friedenszeiten kommen für die Typhusschutzimpfung eigentlich nur solche Personen in Betracht, welche der Infektion in erhöhtem Maße ausgesetzt sind. Es würde sich also hier hauptsächlich um Aerzte und das Krankenpflegepersonal in den Lazaretten und Zivilkrankenhäusern handeln, welches ja bekanntlich auch heute immer noch einen verhältnismäßig hohen Prozentsatz der Gesamterkrangungen an Unterleibstyphus stellt. Auch in gut geleiteten Krankenhäusern wird man daher nach wie vor nicht davon abgehen können auch für die Typhuskranken die Absonderung, wo irgend möglich, möglichst streng durchzuführen. Sievers[31] stellte fest, dass in den Jahren 1895—1902 im Mariakrankenhaus in Helsingfors, wo die Typhuskranken nicht isoliert wurden, 16 Typhusfälle beobachtet wurden, die durch Kontaktinfektion auf Pflegepersonal, Wäscherinnen, Stubenpersonal und andere Kranke übertragen waren. Nach einer Zusammenstellung von Schüder[33] kamen auf 35647 Typhusfälle 1179 Fälle unter dem Pflegepersonal, das ist = 3,3 % vor. Auf 23554 Typhuserkrankungen, welche in den Jahren 1881—1897 in den Preußischen Lazaretten behandelt wurden, entfallen auf das Pflegepersonal 1012 Typhusinfektionen oder 4,3 % und 478 (2,0 %) auf Kranke, welche sich wegen anderer Krankheiten im Lazarett befanden. Nach einer Zusammenstellung des Sanitätsberichtes über die Kgl. Preußische Armee, die beiden Kgl. Sächsischen und das Kgl. Würtembergische Armeekorps[32] betrug die Beteiligung des Pflegepersonals an den Gesamtzugängen an Typhus in den letzten 3 Berichtsjahren durchschnittlich 4,3 %; obgleich in den Lazaretten die Isolierung der Typhuskranken streng durchgeführt wird und das Pflegepersonal gut durchgebildet ist. Bei diesem Stand der Dinge würde eine Durchimpfung des Pflegepersonals also unter Umständen immerhin in Frage kommen. Der Durchführung der Impfung würden bei dem Pflegepersonal Schwierigkeiten kaum im Wege stehen, zumal da man den Termin der Impfung wohl stets so einrichten kann, dass die Immunisierten während des eventuellen Auftretens der »negativen Phase« nicht gerade der Infektion ausgesetzt sind. Wünschenswert wäre es ebenfalls, dass die in hygienischen und bakteriologischen Instituten mit lebenden Infektionsmaterial arbeitenden Personen, namentlich die Institutsdiener, der Typhusschutzimpfung unterzogen würden, sehen wir ja doch gerade hier des öfteren Laboratoriumstyphusinfektion auftreten, deren Anzahl wahrscheinlich durch die Schutzimpfung vermindert werden würde. Inwieweit etwa die Typhusschutzimpfung in Zukunft berufen sein könnte, bei der Bekämpfung des endemischen Typhus in verseuchten Gebieten eine Rolle zu spielen, ist eine Frage, deren Beantwortung nicht ohne weiteres gegeben werden kann. Es ist allerdings nicht unwahrscheinlich, dass ein brauchbares und umsichtig durchgeführtes Impfverfahren hier ebenfalls Gutes schaffen könnte.

Das eigentliche Feld für die Typhusschutzimpfung wird jedoch nicht in Friedensverhältnissen, sondern stets in den durch die eigen-

artigen hygienischen Verhältnisse des Krieges geschaffenen Bedingungen gefunden werden. Ebenso wie in den europäischen Kriegen der letzten Jahrhunderte, so ist auch noch heute der Typhus die gefürchtete Kriegsseuche welche beinahe mehr Opfer fordert, wie die anderen Infektionskrankheiten zusammengenommen. Noch im Feldzuge 1870/71 kamen bei der deutschen Feldarmee (einschließlich gastrischem Fieber) nicht weniger als 73396 Typhuserkrankungen mit 8789 Todesfällen vor[34]. Aehnliche ungünstige Verhältnisse bezüglich des Unterleibstyphus finden wir in den in tropischen oder subtropischen Gebieten geführten Feldzügen, so im letzten südafrikanischen Feldzuge der Engländer gegen die Burenrepubliken und in neuester Zeit in unserem Feldzuge gegen die Hereros. Sobald große Menschenmassen unter ungünstigen sanitären Verhältnissen, wie sie die tropischen Kriege naturgemäß noch in viel höherem Maße mit sich bringen als europäische, zusammenzuleben gezwungen sind, lassen sich allgemeine hygienische Maßregeln, wie z. B. die Fürsorge für tadelloses Trinkwasser, die Wasserversorgung überhaupt, Beseitigung der Fäkalien und des Urins, Desinfektion infizierter Räume, Lagerstellen u. s. w., Krankentransport und die Absonderung der Kranken und Krankheitsverdächtigen ebensowenig mit einiger Sicherheit durchführen, wie die persönliche Prophylaxe. Letztere scheiterte in den meisten Fällen in Südwestafrika, wie aus den Ausführungen Schians[26] hervorgeht, an dem fast ständigen Mangel jeglichen Waschwassers. Ein weiterer unkontrollierbarer Hauptfaktor waren hier die unzähligen als Arbeiter bei der Etappe, Ochsentreiber bei den Kolonnen und Wegekundige bei den Feldtruppen befindlichen Eingeborenen, welche natürlich in mannigfache Berührung mit sämtlichen der Truppe nachgefahrenen Gegenständen, vor allem aber Nahrungsmitteln kamen, was wiederum bei dem außerordentlichen Mangel an Reinlichkeit bei diesen Leuten hygienisch äußerst bedenklich war. Die rationelle Typhusbekämpfung, wie sie nach den Angaben von R. Koch seit Jahren in den Reichslanden und der Rheinprovinz mit gutem Erfolge geübt wird, wird ohne Zweifel in Kriegszeiten aus naheliegenden Gründen keine Anwendung finden können. Neben der rastlosen systematischen Thätigkeit an der Verbesserung der allgemeinen sanitären Verhältnisse kommt hier in erster Linie die Typhusschutzimpfung zur Bekämpfung des Typhus in Betracht, und zwar wird man stets, namentlich bei Kriegen in den Kolonien, wo die Durchführung der Impfung an Ort und Stelle in der Regel mit erheblichen Schwierigkeiten verknüpft ist, nach Möglichkeit dafür Sorge tragen müssen, dass die Truppen bereits immunisiert bei den Feldformationen eintreffen, oder dass sie wenigstens so zeitig geimpft werden, dass sie nicht sogleich, z. B. bei Verwendung in verseuchten Gegenden, nach der Impfung der Typhusinfektion ausgesetzt sind. Wenn nach diesen Prinzipien verfahren wird, ist die Aussicht vielleicht nicht unbegründet, dass die Typhusschutzimpfung eventuell auch später in europäischen Kriegen, wenn auch nur unter besonderen Verhältnissen (z. B. in Festungen) und in beschränktem Maße wird Verwendung finden können.

Litteratur.

1 Chantemesse, Bericht über den 7. Französischen Kongress für innere Medicin, Paris, **1904**, Oktober.
2 du Mesnil, Therapeutische Monatshefte, **1904**, Nr. 1.
3 O. Lentz, Immunität bei Typhus. Handb. d. path. Mikroorganismen, Bd. 4.

4 NAUMANN, Die spezifische Typhusbehandlung. Ztschr. f. diät. u. physical. Therapie, 1903/1904, Bd. 7, H. 1.

5 WRIGHT, On the association of serous haemorrhages with conditions of defective blood-coagulability. Lancet, 1896, 19. Sept.

6 PFEIFFER & KOLLE, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 46.

7 WRIGHT, A short treatise on anti-typhoid inoculation. Westminster 1904, Archibald Constable & Co.

8 MELVILLE, Report on 295 cases of enteric fever; Tintown Hospital, Ladysmith. Brit. med. Journ., 1901, vol. 1.

9 ELLIOT & WASHBORN, Sitzungsbericht d. med. Assoc., 28. Okt. 1901.

10 NATTAN-LARVIER, Presse méd., 1904, Nr. 18.

11 J. FOORD CAIGER, Lancet, 26. Nov. 1904.

12 S. K. DZIERZGOWSKI, Sitzungsbericht der microbiolog. Gesellschaft zu St. Petersburg, 1904, 31. Mai.

13 GAFFKY, KOLLE, HETSCH & KUTSCHER, Ueber Typhus-Schutzimpfungen. Klin. Jahrbuch, 1905, Bd. 14.

14 Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Sanitätswesens; herausgegeben von der Med. Abteilung des Kgl. Preuß. Kriegsministeriums, 1905, Heft 28. Aug. Hirschwald, Berlin.

15 W. KOLLE, Ueber den Stand der Typhus-Schutzimpfungsfrage auf Grund der neuesten Untersuchungen. Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 12.

16 KUTSCHER, Ueber Typhus-Schutzimpfungen am Menschen. Med. Klinik, 1905, Nr. 21.

17 A. WASSERMANN, Zur activen Immunisierung des Menschen. Festschrift für R. KOCH, 1904.

18 KRAUS, Med. Klinik, 1905, Nr. 4.

19 BASSENGE & RIMPAU, Ueber active Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Festschrift für R. KOCH, 1904.

20 K. SHIGA, Ueber active Immunisierung des Menschen gegen den Typhusbacillus. Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 4.

21 BASSENGE & MAYER, Zur Schutzimpfung gegen Typhus. Deutsche med. Wochenschrift, 1905, Nr. 18.

22 NEISSER & SHIGA, Ueber freie Receptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über Dysenterietoxin. Ebd., 1903, Nr. 4.

23 LÖFFLER, Ueber ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Ebd., 1904, Nr. 52.

24 E. PFUHL, Ergebnisse einer erneuten Prüfung einiger Kieselgur- und Porcellanfilter auf Keimdichtigkeit. Festschrift für R. KOCH, 1904.

25 STEUDEL, Die Entstehung und Verbreitung des Typhus in Südwestafrika, sowie die bisher erzielten Erfolge der Schutzimpfung. Sitzungsbericht des 2. Deutschen Colonialcongresses, Berlin, Oktober 1905.

26 SCHIAN, Die Bekämpfung des Typhus während des Herero-Aufstandes in Deutsch-Südwestafrika. Ebd.

27 KOLLE, II. Deutscher Kolonialkongress, 1905, Oktober. Bericht der Sect. für Tropenmedizin.

28 HETSCH, Ebd.

29 KUTSCHER, Ebd.

30 JÜRGENS, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 6.

31 SIEVERS, Ueber die Ansteckungsgefahr bei Typhus abdominalis. Finska Läkaresälskapets Handlingar, Okt. 1902. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1903.

32 Sanitätsbericht über die Königlich Preußische Armee, die beiden Königlich Sächsischen (XII. u. XIX.) u. das Königlich Württembergische (XIII.) Armeekorps, 1901/1902.

33 SCHÜDER, Zur Aetiologie des Typhus. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 38, S. 343.

34 Sanitätsbericht über die Deutschen Heere im Kriege gegen Frankreich 1870/71. Seuchen.

35 MORGENROTH, Bericht über die bisherigen Erfolge der Typhus-Schutzimpfung bei der Südwestafrikanischen Schutztruppe, Sept. 1905. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, 1905. (STEUDEL)

Kultureller Nachweis der Typhusbazillen in den Fäces, Urin u. s. w., Blut, Wasser.

Zu einer oft wenig befriedigenden und wenig dankbaren Aufgabe der bakteriologischen Typhusdiagnose gehört auch heute noch immer der Nachweis der Typhusbazillen im Stuhl. Im Urin sind die Infektionserreger des Typhus mit denselben Methoden nachweisbar wie in den Fäces, jedoch in der Regel wesentlich leichter, da sie meist in sehr großer Menge, oft in Reinkultur, durch die Harnwege ausgeschieden werden. Es ist daher erklärlich, dass bei der Wichtigkeit, welche der möglichst frühzeitige Bazillennachweis in diagnostischer und epidemiologisch-prophylaktischer Beziehung besitzt, die eifrigsten Bemühungen zahreicher Forscher schon seit Jahren auf die Verbesserung der bei der Untersuchung des Stuhles angewandten Methoden gerichtet sind. Aber gerade die große Anzahl der für die Isolierung der Typhusbazillen aus dem Stuhl angegebenen Methoden und Nährböden beweist immer nur wieder, dass keine derselben bisher wirklich in jeder Beziehung befriedigende Resultate ergeben hat.

Gerade für den bakteriologischen Nachweis der Typhusbazillen in den Fäces liegen die Verhältnisse insofern einigermaßen ungünstig, als die Menge der mit den Darmentleerungen ausgeschiedenen Typhusbazillen zeitlich bekanntlich außerordentlich variiert.

Der weitaus wichtigste Umstand indes, welchen wir bei der Beurteilung der Leistungsfähigkeit jeder diesbezüglichen Untersuchungsmethode wohl berücksichtigen müssen, ist der, dass jeder derselben eine natürliche Grenze dadurch gesteckt wird, dass wir nur imstande sind, jedesmal im Verhältnis zur Gesamtmenge des Stuhles außerordentlich geringe Quantitäten desselben zur Untersuchung zu verarbeiten. Auf der Höhe der Krankheit und bei flüssigen Stühlen werden ja häufig genügend Bazillen für einen sicheren kulturellen Nachweis vorhanden sein, dagegen muß die Wahrscheinlichkeit sehr gering werden, bei nur geringen Mengen von Typhusbazillen und bei ungleichmäßiger Verteilung derselben in den Fäces, besonders bei festen Stühlen oder bei Rekonvaleszenten, gerade in der einen oder den wenigen untersuchten Ösen Material die gesuchten Infektionserreger zu erhalten. Diese Verhältnisse werden sich erst dann prinzipiell ändern, wenn wir für den kulturellen Nachweis der Typhusbazillen ein effektives Anreicherungsverfahren besitzen, wie z. B. für die Choleravibrionen in der Peptonmethode, d. h. ein Verfahren, welche seine wirkliche Vermehrung der Typhusbazillen in der Vorkultur bei Verarbeitung größerer Mengen Untersuchungmaterials gestattet. Eine solche Methode steht uns leider heute noch nicht zu Gebote. Dieselben Überlegungen müssen aber auch zu der Erkennntnis führen, dass allen vergleichenden Untersuchungen über einzelne Methoden zum Nachweis von Typhusbazillen im Stuhle aus denselben Gründen nur ein relativer Wert zugesprochen werden kann. Sind in zu Versuchszwecken künstlich hergestellten Typhusstühlen die Typhusbazillen, noch dazu meistens in sehr großer Menge gleichmäßig verteilt, dann weichen diese Verhältnisse wieder außerordentlich von den natürlichen Versuchsbedingungen ab und gestatten aus diesem Grunde keine bindenden Schlüsse für den schließlichen Vergleichswert der geprüften Verfahren. Wir werden uns daher aber auch bei der Beurteilung des Untersuchungsbefundes typhusverdächtiger Stuhlproben von vornherein darüber klar

sein müssen, dass bei den heutigen Methoden immer noch der ein- oder selbst mehrmalige negative Ausfall der bakteriologischen Untersuchung das Vorhandensein der Krankheit trotzdem nicht mit Sicherheit ausschließt.

Die Bestrebungen, die Typhusbazillen aus dem Bakteriengemisch des Stuhles sicher heraus zu züchten, bewegen sich hauptsächlich in zwei Richtungen, erstens die Typhusbazillenkolonien leicht ihren Hauptkonkurrenten, den Kolibazillen gegenüber kenntlich zu gestalten, und zweitens dieselben selbst dann nachweisen zu können, wenn sie in relativ geringer Menge im Stuhle vorhanden sind, mit anderen Worten, ein brauchbares Anreicherungsverfahren zu finden.

Von den neueren Methoden, welche zur Isolierung des Typhusbacillus speziell aus den Fäces unter Berücksichtigung der Fähigkeit der Darmbakterien durch Zersetzung gewisser Zuckerarten in gefärbten Nährböden einen Farbenumschlag zu erzeugen, ausgearbeitet sind, hat der von v. DRIGALSKI & CONRADI [1] angegebene Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar heute die weiteste Verbreitung gefunden. Das Prinzip und die Zusammensetzung des genannten Nährbodens setze ich als bekannt voraus. (S. auch NEUFELD [2].) Der große praktische Vorteil des Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagars liegt in der Möglichkeit, schnell und sicher alle Kolikolonien durch ihre rote Farbe ausschalten zu können. Hierdurch ist für die Untersuchung naturgemäß schon sehr viel gewonnen. Bei sehr dicht mit Bact. coli bewachsenen Platten tritt allerdings auch bei dem hochprozentigen Agar zuweilen eine so starke Diffussion des roten Farbstoffes in die Umgebung der Colikolonien ein, dass etwa zwischen ihnen wachsende, vereinzelte kleine Typhuskolonien unter Umständen leicht dem Untersucher entgehen können. Auf dieses Verhalten, welches übrigens nicht etwa dem Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar als solchem zur Last fällt, sondern das auch bei anderen durch die Farbenreaktion wirkenden Nährböden zu beobachten ist, muss bei dicht bewachsenen Platten stets geachtet werden. Trotzdem wird der geübte Untersucher diese rot wachsenden Typhuskolonien nicht leicht übersehen, weil sie durch ihre Zartheit und glasige, durchscheinende Beschaffenheit sich doch deutlich von den sie umgebenden, mehr trüben, massiveren, aber durchaus nicht immer größeren Kolikolonien unterscheiden lassen. Einige andere Bakterien, die auf dem Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar koliähnlich wachsen, wie der Havelvibrio Wernicke, der Michsäurebacillus, Schweineseuchebacillus (HIRSCHBRUCH & SCHWER [3]), kommen für die Verwechslung mit etwa zufällig rot gefärbten Typhuskolonien wegen des Aussehens ihrer Kolonien kaum in Betracht.

Andererseits giebt es, wie wir heute wissen, eine ganze Reihe von im Darm vorkommenden, teils pathogenen, teils saprophytischen Bakterien, welche wie der Typhusbacillus den Milchzucker nicht angreifen und deshalb auf dem Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar ebenfalls blau wachsen. Auch die tautropfenähnliche Zartheit des Wachstums, die Größe und das glasige Durchscheinendsein der Kolonien haben die typhusähnlich wachsenden Bakterien mit dem echten EBERTH-GAFFKY-schen Bacillus zuweilen durchaus gemeinsam. Zu den pathogenen Bakterien dieser Art gehören vor allem die Paratyphus-, Mäusetyphus-, Schweinepestbakterien und die Bakterien vom Typus enteritidis GÄRTNER. Die Vertreter dieser Gruppe wachsen ja im allgemeinen etwas saftiger und weniger durchsichtig und zart und in größeren Kolonien auf dem Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar als der Typhusbacillus, ein Verhalten, auf das seiner Zeit schon SCHOTTMÜLLER u. a. aufmerksam

machten. Diese Wachstumsunterschiede sind jedoch wenigstens innerhalb der ersten 24 Stunden, welche für die Typhusdiagnose im allgemeinen in Betracht kommen, für die einzelnen Stämme durchaus nicht immer gleichmäßig genug ausgeprägt, um praktisch verwertet werden zu können. Ebenso, wie sehr zart und tautropfenähnlich und in kleinen Kolonien durchscheinend wachsende Paratyphusbazillen nicht zu den Seltenheiten gehören, so kommt es auch umgekehrt häufig genug vor, dass die Eberth-Gaffkyschen Typhusbazillen in saftigeren, etwas trüben und größeren Kolonien wachsen, wie man sie sonst nur beim Wachstum der Bacterien der Paratyphus-Fleischvergiftungsgruppe zu sehen gewöhnt ist (Kutscher & Meinicke[4] u. a.). Paratyphusbacillus Typus A wächst andererseits, wie übereinstimmend von allen Autoren berichtet wird, auf dem Lackmus-Milchzuckeragar durchaus wie der echte Typhusbacillus. Die gesamten Bakterien der Paratyphus-Enteridisgruppe wachsen auf der blauen Platte zwar typhusähnlich, lassen sich aber bei der weiteren Differenzierung trotzdem leicht von Typhusbazillen durch die Immunitätsreaktionen und kulturell ihr Verhalten dem Traubenzucker (Gasbildung) gegenüber unterscheiden. Eine andere Reihe von Bakterien, aus der Gruppe der Alkalibildner, indes können bei der Diagnose mehr Schwierigkeiten bereiten. Sie wachsen zuweilen durchaus wie echte Typhusbazillen in zarten, durchscheinenden, glasigen Kolonien, verhalten sich im übrigen kulturell ebenso wie der Eberth-Gaffkysche Bacillus und unterscheiden sich von ihm nur durch die dauernde Nichtagglutinabilität mittelst hochwertigen Typhusimmunserums. Wenn man nun bedenkt, dass einerseits derartige typhusähnliche Bakterien zuweilen von Typhusimmunserum in geringen Grenzen mitagglutiniert werden können (Klinger[5]), und dass es andererseits bekanntlich zuweilen echte Typhusstämme giebt, welche frisch aus dem Körper isoliert, inagglutinabel oder schwer agglutinabel sind, so wird man die Schwierigkeiten ermessen können, die durch das typhusähnliche Wachstum gewisser Darmsaprophyten entstehen können. In praktischer Beziehung ergiebt sich für die bakteriologische Untersuchung von Dejekten oder Urin auf Typhusbakterien bei Benutzung des Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagars die Notwendigkeit, derartige ursprünglich nicht agglutinierende typhusverdächtige Kolonien ebenfalls durch nachfolgende wiederholte makroskopische Agglutination bzw. dem Pfeifferschen Versuch und genaue kulturelle Prüfung zu identifizieren, da zuweilen die Agglutinabilität auch bei echten Typhusstämmen sich erst nach mehrmaligem Umzüchten auf künstlichen Nährböden einstellt. Andererseits muss ebenso jede bei der orientierenden Agglutination mittelst hochwertigen Serums in starker Konzentration (etwa 1 : 100) als Typhusbacillus angesprochene Kolonie ebenfalls trotzdem kulturell und durch die Immunitätsreaktion weiter verfolgt werden, ehe man die Diagnose »Typhus« für gesichert halten kann. Typhusähnliche Bakterien im Stuhle oder Urin, welche durch ihr Wachstum auf Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar von echten Typhusbazillen nicht zu unterscheiden waren, sind wiederholt beschrieben worden von Klinger[5], Kutscher, Lentz & Meinicke[7].

Außer dem Vorteil, welchen die deutliche Farbenreaktion des Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagars für die Ausschaltung der Kolibakterien gebracht hat, kommt ihm weiterhin zweifellos noch für die praktische Verwendbarkeit bei der Stuhluntersuchung die Eigenschaft sehr zu statten, dass er infolge des Zusatzes von Krystallviolett eine recht erhebliche Wachstumshemmung auf viele andere Bakterien, insbesondere

säurebildende Darmbakterien, auszuüben im stande ist. Ein infolge des Krystallviolettzusatzes und der durch ihn bedingten Wachstumsbehinderung gewisser Darmbakterien häufiger eintretender und beachtenswerter Umstand ist allerdings folgender. Beim Oberflächenausstrich kommt es zuweilen vor, dass Mischkolonien mehrerer Bakterienarten infolge mangelhafter mechanischer Trennung aneinanderhaftender Bakterienindividuen entstehen. Wenn nun eine, der Einwirkung des Krystallviolettes zugänglichere Art im Wachstum zunächst behindert wird, so kann sie nachträglich doch noch auskeimen, sobald die betreffende Kolonie als Reinkultur auf gewöhnliche Nährböden übertragen ist. Auf diese Weise wird häufig zur Bildung einer Mischkultur Veranlassung gegeben. Wie weit außerdem etwa die Bildung von nicht aus einer einzigen Bakterienzelle hervorgehenden Mischkolonien überhaupt der heute allgemein üblichen Methode des Oberflächenausstriches zuzuschreiben ist, mag hier unerörtert bleiben. Aber zweifellos gelingt es wohl beim Oberflächenausstrich mittels Glas- oder Plattinspatels nicht in allen Fällen, aneinanderhaftende Bakterien sicher voneinander zu trennen und auf diese Weise regelmäßig Kolonien zu erzeugen, die aus einem einzigen Bacterium hervorgegangen sind. Die Frage der Mischkolonien bzw. -kulturen mag deshalb hier kurz gestreift sein, weil durch ihre Berücksichtigung neuerdings von Berghaus[6] eine genügende Erklärung für die Umzüchtungsresultate gegeben worden ist, welche Altschüler[10] und Doebert[11] zwischen dem Bacillus faecalis alcaligenes und dem Eberth-Gaffkyschen Typhusbacillus erzielt haben wollten. Ohne auf die Einzelheiten der erwähnten Arbeiten näher eingehen zu wollen, sei daran erinnert, dass Altschüler[10] berichtete, es sei ihm gelungen, durch fortgesetzte Weiterzüchtung einem aus einer Typhusmilz nach seiner Angabe in Reinkultur isolierten Bacillus faecal. alcalig. auf künstlichen Nährboden und durch längeres Stehenlassen auf Eis sowohl die kulturellen als auch die immunisatorischen Eigenschaften eines echten Typhusbacillus zu geben. Ebenso habe er durch Züchten eines echten Typhusbacillus auf menschlicher Placenta diesen so umwandeln können, dass er schließlich auf der Kartoffel gelb wuchs und Lackmusmolke bläute. Doebert[11] wollte durch fortgesetzte Meerschweinchenpassage einen Alcaligenesstammm so verändert haben, dass er mit den gewöhnlichen kulturellen Methoden und mit Hilfe der Immunreaktion nicht mehr vom Typhusbacillus zu unterscheiden war. Bemerkenswert war bei den Doebertschen Mitteilungen, dass sich zwei andere Alcaligenesstämme serumdiagnostisch ganz anders verhielten, als derjenige, welcher zur Umzüchtung gedient hatte, so dass der genannte Autor mehrere Gruppen von Bact. alcaligenes annehmen zu müssen geglaubt hatte. Diese Beobachtungen von Altschüler und Doebert, welche, ikre Richtigkeit vorausgesetzt, im stande gewesen wären, die Spezifität des Eberth-Gaffkyschen Bacillus und seine Stellung im Bakteriensystem in Frage zu stellen, fanden naturgemäß von vornherein eine durchaus gerechtfertigte skeptische Aufnahme (Trautmann[12] u. a.). Berghaus[9], welcher die Angaben der genannten Autoren einer sorgfältigen Nachprüfung unterzog, und hierbei die von Doebert benutzten Alcaligeneskulturen verwandte, konnte nun, wie schon erwähnt, den Nachweis führen, dass Doebert mit einer Mischkultur von Bacillus faecalis alcaligenes und Typhusbacillus gearbeitet hatte, die auf die Bildung von Mischkolonien beider Bakterienarten auf Lackmus-Milchzuckeragar zurückzuführen waren. Beim Oberflächenausstrich der um-

gezüchteten Alcaligeneskultur wuchsen zuwächst auf dem genannten Nährboden zarte blaue, durchscheinende Typhuskolonien. Auf einer großen Anzahl von diesen zeigten sich jedoch nach mehreren Tagen knopfförmige, saftigblau aussehende Erhebungen, welche aus Alcaligenesbazillen bestanden. Durch die geringe Säurebildung beim Wachstum der Typhusbazillen war die Alkaleszenz des Nährmediums etwas herabgesetzt worden, wodurch wiederum für die Alcaligenesbazillen allmählich günstigere Wachstumsbedingungen geschaffen wurden. Durch diesen Nachweis der Mischkulturen werden naturgemäß die Doebertschen und Altschülerschen Resultate in jeder Beziehung ohne weiteres erklärlich. Begreiflich wird aber auch, dass es Altschüler nicht gelungen war, wieder ein Gegenstück zu seinen Umzüchtungsverfahren zu finden, und dass sich bei Doebert, wie schon erwähnt, zwei Alcaligenesstämme sowohl kulturell als immunisatorisch vollkommen anders verhielten als der umgezüchtete Stamm. Diese beiden Stämme bestanden nämlich, wie Berghaus[9] ebenfalls feststellen konnte, nicht aus Mischkulturen. Anderweitig vorgenommene Nachprüfungen konnten ebenfalls die Altschüler-Doebertschen Untersuchungsergebnisse nicht bestätigen (Tromsdorff[13], Conradi[14]). Zur Vermeidung von Fehlerquellen, wie sie beim Ausgang von Mischkolonien aus, unter Umständen beim Oberflächenausstrich auf dem Lackmus-Milchzuckeragar entstehen können, wird neuerdings, sobald es sich um die Gewinnung einer Reinkultur handelt, einerseits wieder die Isolierung von der Gelatine aus (Röhrchenverdünnung) vorgeschlagen (Berghaus[9]), andererseits stets der mehrmalige, von einer isolierten Kolonie ausgehende Oberflächenausstrich auf gewöhnlichem Agar empfohlen (Kutcher & Meinicke[4]).

Die positiven Erfolge, welche mit dem Lackmus-Milchzuckeragar bei der bakteriologischen Untersuchung von Typhusdejekten erzielt worden sind, bedeuten zweifelsohne einen wesentlichen Fortschritt gegen die früher gebräuchlichen Untersuchungsmethoden, wenn sie oft auch noch viel zu wünchen übrig lassen. Bei Benutzung großer Schalen und jedesmaliger Anlegung mehrerer (zwei bis drei) Plattenserien von einer Stuhlprobe, um möglichst viel Material verarbeiten zu können, und bei Berücksichtigung der weiter oben angeführten Punkte bei der Beurteilung und Untersuchung der Stuhlplatten (typhusähnliches Wachstum anderer im Darme vorkommender Bakterien, Notwendigkeit der weiteren kulturellen und immunisatorischen Identifizierung der isolierten Bakterien), wird heute immer noch das Untersuchungsverfahren mittels des Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagars für die praktischen Zwecke des Laboratoriums wegen seiner leichten Handhabung, Einfachheit und Schnelligkeit des Arbeitens (16—18 Stunden) sehr empfohlen werden können, namentlich jedoch in Verbindung mit dem nachher zu besprechenden Lentz-Tietzschen Malachitgrün-Verfahren. Wie eine Reihe von Veröffentlichungen beweisen, ergaben die mit dem Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar vorgenommenen Untersuchungen von Stuhl- und Urinproben im günstigsten Falle 64% positive Resultate (Krause[15]), andere Untersucher sprechen sich ebenfalls mehr oder weniger günstig über ihre Untersuchungsergebnisse aus (Dönitz[16], Herberich[19], Krause & Stertz[17], Lipschütz[18], Bussenius[20], Herbert[21], etwas weniger gute Resultate hatte Reischauer[23]). Zahlenmäßige Angaben über die Anzahl der positiven Befunde machen außerdem vergleichend im Hinblick auf andere nachher zu besprechende Untersuchungsmethoden Klinger[22] (33%) und Gaehtgens[24] (37%).

Als eine Vereinfachung bei der Herstellung des Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagars empfiehlt HAGEMANN[30] neuerdings an Stelle von Nutrose und Milchzucker den Zusatz von Milch. Diese Methode scheint sich bisher noch nicht in die Praxis eingeführt zu haben. Ueber Nachprüfungen des Verfahrens ist noch nichts bekannt geworden.

Als ein weiterer, neuerer, spezieller Typhusnährboden ist dann ferner der von ENDO[25] angegebene Fuchsinagar zu erwähnen.

Die Zusammensetzung des Endoagars ist kurz folgende: Zu 1000 ccm neutralem 3proz. Agar werden 10 g chemisch reiner Milchzucker hinzugesetzt, ferner 5 ccm alkoholische Fuchsinlösung, 25 ccm 10proz. Natriumsulfitlösung und 10 ccm 10proz. Sodalösung. Der Nährboden, welcher in kleinen Portionen gegen Licht geschützt aufgehoben werden soll, muss bei genauer Befolgung der Vorschrift des Autors nach vollständiger Erkaltung farblos erscheinen. (Genauere Angaben siehe im Original.) Der Chemismus des Farbenumschlages beruht im Prinzip darauf, dass Fuchsin im wesentlichen salzsaures Rosanilin ist, $C_{20}H_{19}N_3HCl$, eine farblose Leukobase, die mit verschiedenen Säuren, wie Milchsäure, einen roten Farbstoff bildet. Der Säurekomponent des Rosanilins wird durch Reduktionsmittel, wie Natriumsulfit, leicht reduziert. Die bei der Zersetzung des Milchzuckers durch Bact. coli entstehende Milchsäure färbt dann den entfärbten Nährboden wieder intensiv rot.

Auf diese Weise lassen sich die intensiv rot gefärbten Colikolonien nach 24 Stunden leicht auf dem Oberflächenausstrich von den Kolonien des Bact. typhi unterscheiden, welche bei auffallendem Lichte ein helles, glasiges Aussehen zeigen, bei durchfallendem Lichte leicht bläulich erscheinen und nicht doppelt konturiert sind. Die Größe der letzteren beträgt nach 24 Stunden 2—4 mm, nach 48 Stunden nehmen sie ein rötliches Aussehen an und erreichen schließlich die doppelte Größe der Colikolonien. Mit dem von ENDO angegebenen Agar wollen einige Untersucher gute Ergebnisse erzielt haben, welche zum Teil die mit dem Lackmus-Milchzuckeragar erhaltenen übertrafen. (KLINGER[22], MARSCHALL[26], PETKOWITSCH[27], GAEHTGENS[24]), andere haben keine wesentlichen Vorteile von seiner Anwendung gesehen. (CLAUDITZ[28], RUATA[29], HERBERICH[19].) Der wesentlichste und außerordentlich unbequeme Nachteil des Endoagars ist nach den Erfahrungen des Verfassers u. a. (HERBERICH[19], RUATA[29], FÜRNTRATT[50]) der, dass Colibakterien und Säurebildner gar nicht zurückgehalten werden und bei Anwesenheit zahlreicher Bakterien dieser Art im Stuhl die rote Färbung, welche die genannten Bakterien erzeugen, außerordentlich leicht in die Umgebung diffundiert und die zarten Typhuskolonien ebenfalls verdeckt. Aus demselben Grunde eignet sich der Endoagar nicht zur Untersuchung von Erdproben auf Typhusbazillen (CLAUDITZ[28]). HERBERICH[19] fand außerdem ein auf dem Endoagar farblos wachsendes Bact. coli. Als Vorteile des Verfahrens, die indessen den eben erwähnten Nachteil der Ueberwucherung des Nährbodens durch Säurebildner kaum auszugleichen im stande sein dürften, werden einmal hervorgehoben die Möglichkeit, bequem bei künstlichem Lichte mit ihm arbeiten zu können, ohne durch die Farbreaktion der Kolonien gestört zu werden, wie dies beim Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar der Fall ist, ferner ebenfalls dem letztgenannten Nährboden gegenüber die Auskeimung sämtlicher auf der Platte zur Aussaat gelangenden Typhusbakterien infolge des mangelnden Krystallviolettzusatzes, schließlich die Möglichkeit, die Typhuskolonien als

solche leicht zu erkennen. Letzteres wird allerdings zuweilen etwas schwieriger, wenn viele typhusähnliche Bakterien mit auf der Platte gewachsen sind (Clauditz[28]), da sämtliche auf dem Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar blau wachsenden Alkalibilder auf dem Endoagar naturgemäß ebenso farblos wachsen wie der Typhusbacillus. Als weiterer Vorteil des Fuchsinagars wird schließlich seine schnelle und leichte Herstellung hervorgehoben. Man wird trotzdem nach dem Gesagten den Endoschen Nährboden kaum für eine wesentliche neue Bereicherung der Hilfsmittel für die bakteriologische Typhusdiagnose halten können. Immerhin scheint er nach den bisherigen Untersuchungen zuweilen, namentlich bei coliarmen Stühlen, leidliche Resultate zu liefern. Ob er sich aber in der Praxis dauernd wird einbürgen können, bleibt abzuwarten. Besonders empfohlen wird er in Verbindung mit dem Hoffmann-Fickerschen Koffeïn-Anreicherungsverfahren für Wasseruntersuchungen, weil dort die Coli- und säurebildenden Wasserbakterien durch die Koffeïnvorkultur bereits größtenteils ausgeschaltet sind.

Um die durch starkes Coliwachstum bei Benutzung des Endoagars beeinträchtigte Sicherheit der Typhusdiagnose zu erhöhen, versuchte Gaehtgens[24] durch Zusatz von 0,33% chemisch reinem Koffeïn zu diesem Nährboden die Colibazillen in ihrem Wachstum zu hemmen, ohne eine Schädigung der Typhusbazillen bzw. Paratyphusbazillen herbeizuführen. Nach seinen Untersuchungen, über welche Nachprüfungen von anderer Seite bisher noch nicht vorliegen, hatte er mit seinem Verfahren wesentlich bessere Resultate als mit dem Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar und dem gewöhnlichen Endoagar.

Während das Prinzip der differentiellen Nährböden von v. Drigalski & Conradi und Endo der Hauptsache nach darin bestanden hatte, die Kolibakterien als Hauptkonkurrenten des Typhusbacillus durch den Farbenumschlag des Nährbodens kenntlich zu machen und auf diese Weise von der weiteren Untersuchung auszuschalten, gingen Hoffmann & Ficker[31] bereits einen Schritt weiter. Sie versuchten, einem Vorgange von Roth[32] folgend, durch Zusatz von Koffeïn und Krystallviolett zum Nährboden in der Vorkultur eine möglichst vollständige Ausschaltung der Colibakterien durch Wachstumshemmung und gleichzeitig eine Anreicherng der in dem Substrat befindlichen Typhusbazillen zu ermöglichen. Roth hatte nämlich gefunden, daß Koffeïnzusatz in gewissen Verhältnissen zum Nährboden eine stark entwicklungshemmende Einwirkung auf Bact. coli besitzt, während Typhusbazillen gleichzeitig nicht oder nur ganz wenig geschädigt werden. Er hatte bei seinen Versuchen festgestellt, dass durch Vorkultur in einer mit 70—100% einer 1proz. Koffeïnlösung versetzen Bouillon 15—20 Stunden bei 37° unter günstigen Versuchsbedingungen eine Anreichung der Typhusbazillen etwa um das Fünffache stattfinden konnte. Jedoch hatte Roth bisher eine exakte Untersuchungsmethode auf dieser Grundlage nicht ausgearbeitet. Nach zahlreichen Vorversuchen gelangten Hoffmann & Ficker nun, indem sie die Rothschen Versucho wieder aufnahmen, zu einer Art Anreicherungsverfahren, indem sie der Koffeïnbouillon als Vorkultur noch einen Zusatz von Krystallviolett hinzufügten, um auch außer den Kolibazillen die übrigen Darmbakterien einigermaßen außer Konkurrenz mit den Typhusbazillen zu setzen.

Die von ihnen angegebene Anreicherungsflüssigkeit für die Stuhluntersuchung besteht aus 100 ccm eines nach genau angegebener Vorschrift her-

gestellten Fleischwassers, das einen Alkalitätsgrad von 38,64% der zur Phenolphtaleïnneutralisierung nötigen Menge Normalnatronlauge besitzt. Diesem werden 105 ccm einer 1,2proz. Koffeïnlösung und 1,4 ccm einer 0,1proz. Krystallviolettlösung zugesetzt. Nach Zufügung der zu untersuchenden Stuhlproben (0,8—0,9 ccm) wird die Anreicherungsflüssigkeit 13 Stunden lang bei 37° gehalten. Mit der Anreicherungsflüssigkeit (0,3, 0,2 und 0,1 ccm) beschickte Serien von Lackmus-Milchzuckeragarplatten werden alsdann nach weiteren 24 Stunden auf verdächtige Kolonien weiter untersucht und diese in der üblichen Weise identifiziert. Bei negativem Ausfalle dieser Untersuchung empfehlen die Autoren die biologische Ausfällung der auf Eis aufgehobenen Anreicherungsflüssigkeit nach ALTSCHÜLER (s. S. 253) mit Typhusserum und nochmaliges Ausstreichen des Niederschlages auf Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagarplatten. (Bezüglich der Einzelheiten der Methode siehe das Original.)

HOFFMANN & FICKER konnten in mehreren Fällen aus Stühlen von Typhuskranken und -rekonvaleszenten mittels ihres Verfahrens noch Typhusbazillen isolieren, wo das einfache Plattenverfahren im Stiche gelassen hatte. Bei der Nachprüfung des Verfahrens in vergleichenden Untersuchungen mit anderen Methoden hatte KLINGER[2] zwar etwas bessere Resultate als mit dem Lackmus-Milchzucker-Krystallviolett- und Endoagar, jedoch kam es häufig vor, dass Bakterienarten, deren Wachstum weder durch Koffeïn noch durch Krystallviolett gehemmt wurde — Pyocyaneus- und Proteusarten (v. JACKSCH & RAU[6], REISCHAUER[23]) — die Platten überwucherten und unbrauchbar machten. Eine eigentliche Anreicherung, d. h. effektive Vermehrung der Typhusbazillen, in der Anreicherungsflüssigkeit findet nicht statt, sondern zum größten Teil nur ein Zurückdrängen der Fäcesbakterien, vor allem des Bact. coli (FRIEDEL[33], KLOUMANN[34], REISCHAUER[23]). Bei den Versuchen von HERBERICH[19], welche mit sehr großen Mengen von Typhusbazillen als Zusatz ausgeführt wurden, fand sich zum Teil nach 13 Stunden nur ein Fünftel der eingesäten Typhusbazillen wieder. COURMONT & LACOMME[35] fanden unter elf Typhusstämmen vier, deren Wachstum durch den Koffeïnzusatz noch in höherem Grade gehemmt wurde als das der Kolibakterien. Wenn auch das Verfahren an und für sich ziemlich zeitraubend und mühsam ist, so wird man doch zugeben müssen, dass unter Umständen eine nicht unerhebliche relative Anreicherung der Typhusbazillen möglich ist. Die Methode wird zwar in ihrer jetzigen Form in der Praxis vielleicht kaum allzu häufig Anwendung finden, aber namentlich in Fällen, wo andere Verfahren versagt haben, wird sie doch gelegentlich mit gutem Erfolge zur Untersuchung der Fäces herangezogen werden können.

Allen Plattenverfahren zum Nachweis der Typhusbazillen in den Fäces haftet, wie schon oben betont, der große Mangel an, dass immer nur minimale Mengen des zu untersuchenden Stuhles verarbeitet werden können. Es bleibt daher in der Regel, namentlich bei festen Stühlen, mehr oder weniger dem Zufall überlassen, ob in dem zur Untersuchung verwendeten Bruchteil des Materials Typhusbazillen vorhanden sind oder nicht. Es war daher erklärlich, dass man versuchte, in dem Bemühen, wie bei der Untersuchung des Wassers auf Typhusbazillen auch beim Stuhl möglichst große Mengen Material zur Untersuchung heranzuziehen, die für die Wasseruntersuchung ausgearbeiteten mechanisch-chemischen Fällungsmethoden auch für die Untersuchung

der Fäces nutzbar zu machen. Es wurden daher größere Mengen von Kot in reichlichem Wasser gleichmäßig aufgeschwemmt, nach den Verfahren von Schüder-Vallet, Ficker, Altschüler, Windelbandt-Schepilewski (näheres s. S. 252 ff.) ausgefällt und der entstehende Niederschlag in der üblichen Weise, meist mit Hilfe der Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagarplatte auf Typhusbazillen weiter untersucht. Alle diese Versuche haben indes keine ermutigenden Resultate gehabt. Schüder[36], fand allerdings zweimal mit Hilfe seines Verfahrens noch Typhusbazillen im Stuhl, wo das einfache Plattenverfahren versagt hatte. Meistens waren jedoch die Niederschläge sehr voluminös und unlöslich, so dass sie sich nicht verarbeiten ließen. Aehnliche ungünstige Ergebnisse hatte Reischauer[23] mit dem Schüder-Valletschen und Fickerschen Verfahren. Diese Methoden haben sich infolgedessen in der Praxis nicht eingebürgert.

Zurückgreifend auf die schon im krystallvioletthaltigen Lakmus-Milchzuckeragar erprobte bakterizide Wirkung der Anilinfarbstoffe hatte ferner Löffler[38] in dem Malachitgrün in gewissen Konzentrationen ein gutes Mittel gefunden, um die Kolibakterien im Wachstum zurückzuhalten, ohne die Typhusbakterien in ihrer Lebensenergie wesentlich zu schädigen. Auf den Löfflerschen Angaben aufbauend, arbeiteten Lentz & Tietz[39] ein Verfahren zum Nachweis für Typhus- und Paratyphusbakterien im Stuhl aus, indem sie die Malachitgrünplatte als Vorkultur zur Anreicherung benutzten.

Der Malachitgrünagar, über dessen Herstellung im Original genaue Vorschriften gegeben sind, wird in der Weise bereitet, dass auf 100 ccm des heißen, schwach sauren Nähragars 1 ccm einer Lösung des Malachitgrüns 1 : 60 hinzugefügt wird; der Nährboden enthält dann den Farbstoff in einer Konzentration von 1 : 6000. Für die Herstellung empfiehlt sich am besten die Verwendung des Malachitgrüns I Höchst, andere Malachitgrünpräparate haben sich nicht bewährt, weil sie häufig Dextrin enthalten und deshalb hygroskopisch und leicht der Zersetzung ausgesetzt sind (Lentz & Tietz[39]).

Bei der genannten Konzentration des Malachitgrün I Höchst werden die Colibakterien und die Mehrzahl der Alkalibildner fast vollständig im Wachstum gehemmt (z. B. Faecalis alcaligenes), aber auch die Typhusbazillen erfahren eine gewisse Schädigung. Sie bilden zarte, eigenartig geschrumpfte Kolonien, welche im Gegensatze zu den voll gewachsenen und scharf begrenzten Typhuskolonien auf gewöhnlichem Agar ein schrumpfiges, körniges Aussehen bieten. Es tritt häufig bei dem Wachstum auf dem Malachitgrünagar Fadenbildung ein, wodurch unter Umständen die Probeagglutination im hängenden Tropfen etwas erschwert werden kann (Jorns[40]). Die Typhusbazillen wachsen daher innerhalb 24 Stunden nur zu kleinen, mit bloßem Auge kaum sichtbaren, sandkorngroßen, hellen Kolonien aus, um erst nach 2 bis 4 Tagen große, den Agar gelb färbende Kolonien zu bilden. Die Paratyphusbazillen, Typus B, bilden nach 16—20stündigem Wachstum im Brutofen 2—3 mm im Durchmesser haltende, glasig durchscheinende, leicht milchig getrübte Kolonien, welche den Agar in ihrer Umgebung gelb färben. Die Kolibakterien wachsen als große, undurchsichtige, milchig getrübte Kolonien.

Das Verfahren besteht nun im weiteren darin, dass der zu untersuchende Stuhl je nach Bedarf mit physiologischer steriler Kochsalzlösung dünnflüssig

verrieben wird. Von dieser Aufschwemmung werden zwei große Tropfen zunächst auf einer großen Malachitgrünplatte gut ausgestrichen und hiervon, ohne den Glas- bzw. Platinspatel abzubrennen, weitere Uebertragungen auf zwei große Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagarplatten vorgenommen. Urin wird zentrifugiert und in gleicher Weise verarbeitet. Finden sich nach 24 Stdn. bei 37° auf den blauen Platten keine Typhusbazillen, so wird die grüne Platte mit etwa 8—10 ccm steriler NaCl-Lösung übergossen und etwa 2 Minuten ruhig stehen gelassen. Durch danach vorgenommenes leichtes Hin- und Herneigen der Platte und vorsichtiges Schwenken der Flüssigkeit lösen sich die Typhus- (und Paratyphus-) Kolonien auf, während sich die dickeren Colikolonien höchstens in toto ablösen (Jorns[40]). Von der Abschwemmungsflüssigkeit werden dann, nachdem sich dieselbe noch während einiger Minuten ruhigen Stehens abgesetzt hat (Platte auf die Kante gestellt), 1—3 Oesen auf eine Serie Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar-Platten weiter übertragen. Die Untersuchung und Identifizierung der verdächtigen Kolonien findet in der üblichen Weise nach weiteren 16—20 Stunden statt. Genaueres bezüglich der Einzelheiten der Methodik siehe im Original, Klin. Jahrb., Bd. 15.)

Das Malachitgrünverfahren bedeutet nach dem fast einstimmigen Urteil aller Untersucher eine wesentliche Verbesserung gegenüber dem einfachen Plattenverfahren (Endo und v. Drigalski-Conradi). Wenn auch naturgemäß bei dieser Methode von einer absoluten Anreicherung der Typhusbazillen nicht die Rede sein kann, da zweifellos nicht einmal alle auf die Malachitgrünplatte gebrachten Typhusbakterien auskeimen, so scheint doch mittels der Malachitgrünplattenvorkultur das zahlenmäßige Verhältnis der in dem zu untersuchenden Stuhle vorhandenen Coli- und Typhusbazillen derartig zu Gunsten der letzeren verschoben zu werden, dass in der That eine relative Anreicherung stattfindet. Die Autoren selbst hatten mit dem Verfahren gegenüber der einfachen v. Drigalski-Conradischen Methode bei Untersuchung auf Typhusbazillen eine Verbesserung der Resultate um etwa 25%. Für den Nachweis von Paratyphusbazillen Typus B gestalten sich die Ergebnisse noch erheblich günstiger (70,11%). Ebenfalls günstige Resultate hatten mit dem Malachitgrünverfahren Neisser[41], Jorns[40], Klinger[22], Reischauer[23] und Sobernheim[42]. Friedel[33] hatte zunächst mit Typhusbazillen keine günstigen Erfolge, die sich indessen später erheblich gebessert haben (zit. nach Lentz & Tietz[39]).

Wenn auch das Malachitgrünverfahren gegenüber dem einfachen Plattenverfahren den Nachteil hat, — welchen es übrigens mit allen Anreicherungsverfahren für Typhus mittels einer Vorkultur teilt —, die Diagnose um ungefähr 24 Stunden zu verzögern, so wird dieser Nachteil durch die Vorzüge, die es den älteren Methoden des einfachen Plattenausstriches gegenüber nach übereinstimmendem Urteil bietet, doch so reichlich aufgewogen, dass ihm für die weitere Verwendung in der Praxis eine günstige Aufnahme gesichert erscheint.

Gute Ergebnisse, die ungefähr den mit dem Lentz-Tietzschen Verfahren erzielten Resultaten entsprechen, will neuerdings Reischauer[23] mit einem 3proz. Koffeïnagar gehabt haben, dem er Krystallviolett 1 : 100000 zusetzte. Der Nährboden wird ebenso wie der Malachitgrünagar als Vorkultur angewandt. Erfahrungen von anderer Seite über dieses Verfahren liegen bisher noch nicht vor.

Von anderen differentiellen Nährböden für die Typhusdiagnose hat der von MOORE[37] angegebene, nach dem Prinzip der ELSNERschen Kartoffelgelatine zusammengesetzte Typhusagar keinen Eingang in die Praxis gefunden. Dasselbe gilt von dem Phenolphtaleïnagar von ZIELLECZKY[43] und dem Nährboden boden von OMELIANSKY[44], welcher zum neutralen Agar außer Phenolphtaleïn noch ameisaures Natron hinzusetzte und auf diese Weise auf dem farblosen Nährboden Farbenunterschiede in der roten Färbung der Typhus- und Colikolonien hervorrief. Eine praktische Bedeutung kann ferner auch dem von GRÜNBAUM & HUME[45] empfohlenen speziellen Typhusnährboden kaum zugesprochen werden. Der letztere besteht aus einem Neutralrot-Milchzuckeragar, welcher zur Zurückhaltung saprophytischer Darmbakterien $^1/_2$ % Zusatz von taurocholsaurem Natron erhält.

Von

Nährböden für die Differenzierung von Reinkulturen

einer typhusverdächtigen Kultur haben sich nach übereinstimmendem Urteil der Autoren auch neuerdings die gebräuchlichsten Nährböden, Lackmusmolke, Milch und Neutralrotagar (von ROTHBERGER modifiziert nach SCHEFFLER) bewährt. Diese drei Nährböden reichen in jedem Fall zur kulturellen Differenzierung der Bakterien der Typhuscoligruppe vollständig aus. Namentlich der ROTHBERGER-SCHEFFLERsche Neutralrotagar ist für die Differenzierung des Typhusbacillus von den Bakterien der Paratyphuscoligruppe außerordentlich sicher und empfehlenswert, namentlich als Schüttelkultur. Die neuerdings von ALTSCHÜLER[46] gemachte Mitteilung, wonach in der PETRUSCHKYschen Lackmusmolke von 30 Typhusstämmen fünf schon vom dritten Tage an Alkali bildeten, konnte indes nicht von KUTSCHER & MEINICKE[4] an einem sehr umfangreichen Untersuchungsmaterial und ebensowenig BOIT[8] bestätigt werden, so dass der Wert der Typhusdiagnose mit Hilfe der Lackmusmolke nicht herabgesetzt sein dürfte. Reine Typhuskulturen säuerten die Lackmusmolke stets dauernd.

Wenngleich neuen zu den genannten noch hinzugefügten differentiellen Nährböden auch keine große Bedeutung zukommt, weil die vorhandenen schnell und sicher die kulturelle Differenzierung des Typhusbacillus von den anderen in Frage kommenden Darmbakterien ermöglichen, so sei doch zunächst noch der von ERDMANN & WINTERNITZ[47] empfohlenen »Proteïnochromreaktion« Erwähnung gethan. Die genannte Farbenreaktion beruht darauf, dass einige Bakterien, zu denen der Typhus- und Paratyphusbacillus gehören, im Gegensatz zum Bacterium coli in eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Peptonbouillon) des Proteïnochrom, einen beim tiefen Eiweißzerfall entstehenden Körper bilden, der mit Brom oder Chlor nach leichter Ansäuerung (Essigsäure) der Nährflüssigkeit einen rotvioletten Farbstoff liefert. Auf diese Weise lassen sich Typhus- bzw. Paratyphusbazillen durch den Farbenumschlag leicht von dem Bact. coli differenzieren. Ueber den zur Differenzierung von Typhus- und Colibazillen von MARTINOTTI[48] angegebenen Alkalialbuminatsaccharose-Nährboden, den Typhusbazillen unverändert lassen, während er vom Bacterium coli getrübt wird, liegen außer den Ergebnissen des Autors Urteile in der Litteratur nicht vor. Nach den Untersuchungen von SEGIN[49] konnten Typhus- und Paratyphusbazillen in Traubenzucker-, Mannit-, Galaktose- und Fruktosenährböden Säure bilden, dagegen blieb in Milchzucker-, Dulcit- und Raffinosenährböden eine Eiweißkoagulation aus; Säure wurde auch in letzterem zuweilen reichlich gebildet.

Litteratur.

1 v. Drigalski & Conradi, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 39.
2 Neufeld, Handb. d. path. Mikroorg., von Kolle & Wassermann, Bd. 2.
3 Hirschbruch & Schwer, Hyg. Rundschau XIII, S. 864.
4 Kutscher & Meinicke, Ztschr. f. Hyg., 1906.
5 Klinger, Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32.
6 v. Jacksch & Rau, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, Orig. S. 584.
7 Kutscher, Lentz & Meinicke, erscheint Ztschr. f. Hyg., 1906.
8 Boit, Einfache u. sichere Identifizierung der Typhusbazillen. G. Fischer, Jena, 1905.
9 Berghaus, Hyg. Rundschau, 1905, Nr. 15.
10 Altschüler, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 20.
11 Doebert, Arch. f. Hyg., Bd. 52.
12 Trautmann, Ergebnisse der »Allgemeinen Pathologie u. s. w., 1905, von Lubarsch & Ostertag.
13 Trommsdorf, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 35.
14 Conradi, Ebd., Nr. 38.
15 Krause, Sitzungsbericht der schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur, 1904.
16 Dönitz, Festschr. zum 60. Geb. von R. Koch, 1903.
17 Krause & Stertz, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44.
18 Lipschütz, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 35.
19 Herberich, Inaug.-Diss., Würzburg, 1904.
20 Bussenius, Festschr. für Senator, 1904.
21 Herbert, Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 472.
22 Klinger, Inaug.-Diss., Straßburg, 1904.
23 Reischauer, Centralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 39, H. 1.
24 Gaehtgens, Ebd., H. 5.
25 Endo, Ebd., 1903, Bd. 35.
26 Marschall, Ebd., 1905, S. 347.
27 Petkowitsch, Ebd., 1904, S. 304.
28 Clauditz, Hyg. Rundsch. 1904, S. 718.
29 Ruata, Centralbl. f. Bakt., Orig. 1904, S. 576.
30 Hagemann, Hyg. Rundsch., 1904, Bd. 14, S. 632.
31 Hoffmann & Ficker, Hyg. Rundsch., 1904, Bd. 14, S. 1 u. Arch. f. Hyg., 1904, Bd. 49.
32 Roth, Hyg. Rundsch., 1903, Bd. 13, S. 489. u. Arch. f. Hyg., 1904, Bd. 49.
33 Friedel, Ztschr. f. Medicinalbeamte, 1905, H. 3.
34 Kloumann, Centralbl. f. Bakt., 1904, Orig., S. 312.
35 Courmont & Lacomme, Journal de physiol. et de pathol. génér., 1904, Nr. 2.
36 Schüder, Ztschr. f. Hyg., 1902, S. 317.
37 Moore, Brit. med. Journ., 1902, März.
38 Löffler, Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 36, Vereinsbeilage.
39 Lentz & Tietz, Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 49 u. Klin. Jahrb., 1905, Bd. 14.
40 Jorns, Hyg. Rundsch., 1904, H. 15.
41 Neisser, Sitzungsbericht Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 48.
42 Sobernheim, Deutscher med. Beamten-Verein, Ber. über die 3. Hauptversammlg., Danzig, 1904, S. 104 u. ff.
43 Zielleczky, Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32.
44 Omeliansky, Ebd., 1903, Bd. 34, S. 1.
45 Grünbaum & Hume, Brit. med. Journ., 1902, Bd. 1. S. 1473.
46 Altschüler, Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 864.
47 Erdmann & Winternitz, Münch. med. Wochenschr., 1903, S. 982.
48 Martinotti, Rif. med., 1904, Nr. 28.
49 Segin, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, S. 202.
50 Fürntratt, Ebd., Bd. 39, H. 4.

Nachweis der Typhusbazillen im Blut und Roseolen. Milzpunktion.

Bekanntlich sind die Schwierigkeiten des bakteriologischen Nachweises der Typhusbazillen in den Fäces in vielen Fällen von Typhus aus oben erörterten Gründen oft sehr erheblich und die Resultate der-

selben deshalb häufig wenig befriedigend. Auch die GRUBER-WIDALsche Reaktion hat erfahrungsgemäß oft genug den an sie gestellten Erwartungen nicht entsprochen, da sie in der Regel selten vor der zweiten Woche, manchmal aber erst später positiv ausfällt und in einigen Fällen schließlich ganz versagt. Aus diesen Gründen hat sich in den letzten Jahren die bakteriologische Untersuchung des zirkulierenden Blutes auf Typhusbazillen, namentlich zur Stellung der Frühdiagnose, dann aber auch zu differentialdiagnostischen Zwecken anderen Krankheiten, wie kryptogenetischer Sepsis, Miliartuberkulose, tuberkulöser Meningitis gegenüber einer immer steigenden Beliebtheit zu erfreuen gehabt. Früher hatte, wohl lediglich infolge mangelhafter Untersuchungsmethoden, lange Zeit die Lehre Geltung gehabt, der Typhusbacillus sei während der Krankheit nicht im zirkulierenden Blute, sondern lediglich in bestimmten Organen, besonders der Milz und den Lymphofollikeln des Darmes vorhanden. Erst die neueren exakten Methoden der Untersuchung des Blutes auf Typhusbazillen, welche wir hauptsächlich SCHOTTMÜLLER [1], CASTELLANI [2] und NEUFELD [3] verdanken, haben in dieser Auffassung Wandel geschaffen. Diese Untersuchungsmethoden beruhen bekanntlich der Hauptsache nach auf dem Prinzip, möglichst große Mengen Blut, das in der Regel durch aseptische Venenpunktion gewonnen wird, sofort nach der Entnahme in größere Mengen flüssigen Nähragars (SCHOTTMÜLLER) oder in reichliche Mengen Nährbouillon (CASTELLIANI) auszusäen. Wie NEUFELD [3] sehr richtig erkannt hatte, kam es hierbei, um einen guten Erfolg zu erzielen, in erster Linie darauf an, die in dem Blute vorhandenen Typhusbazillen nach der Entnahme aus dem Körper so schnell als möglich der Einwirkung der bakteriden Körper des sich abscheidenden Blutserums zu entziehen, was am besten durch sofortige ausgiebige Verdünnung des Blutes mit Agar bzw. größeren Mengen Nährbouillon zu erreichen war.

Zu den Arbeiten früher Untersucher auf dem genannten Gebiete (Litteratur siehe bei NEUFELD, dieses Handbuch Bd. II), haben sich in den letzten Jahren wieder eine große Reihe von Mitteilungen hinzugesellt, welche über positive Bazillenbefunde im Blute berichten. Während die deutschen Autoren hauptsächlich die SCHOTTMÜLLERsche Agarmethode zur Untersuchung bevorzugen (SCHOTTMÜLLER [1], CURSCHMANN [5], JOCHMANN [6]), verwenden die italienischen und französischen Untersucher und einige andere in der Regel die Bouillon für die Bluteinsaat (BUSQUET [7], BERRI [8], PERQUIS [9], MAMMI [10], RUEDIGER [11], ORLOWSKY [12].

COURMONT & LESIEUR [13] empfehlen auf Grund vergleichender Untersuchungen flüssige Nährböden, namentlich die CAMBIERsche Nährflüssigkeit (Soda-Pepotnbouillon), da diese oft noch positive Resultate ergeben habe, wenn die festen Nährböden steril geblieben waren. ROLLY [14] schlägt vor, das zu untersuchende Blut zu gleichen Teilen mit einer Lösung von 5 g Pepton und 50 g Traubenzucker in 100 ccm Wasser zu versetzen. Hierdurch ist man leicht im stande, auch von außen her eingeliefertes Blut untersuchen zu können, da auf diese Weise die Gerinnung vermieden und die bakterizide Wirkung des Serums paralysiert wird. Die weitere Einsaat des Materiales erfolgt dann in Agar oder Bouillon.

Die Agarmethode hat vor der Bouilloneinsaat zweifellos den Vorteil, dass sie gestattet, exakte Zählungen der im Blute vorhandenen Bakterien vorzunehmen. Dass aber in der That beide Untersuchungsverfahren im

stande sind, Vorzügliches zu leisten, geht aus den mit ihnen erzielten Resultaten hervor. CURSCHMANN[5] fand unter 21 Fällen 18 mal, MAMMI[10] unter 30 Fällen 17 mal, RUEDIGER[11] unter ebenso vielen 20 mal, MÖLLER[15] unter 12 Fällen 10 mal Typhusbazillen im Blute. PERQUIS konnte sie unter 40 Fällen 38 mal und BUSQUET[7] in 100 % der Fälle (43) nachweisen. Letzterer machte allerdings bei zuerst negativem Ausfall wiederholte Untersuchungen, und zwar, indem er mittels einer noch glühenden Platin-Iridiumkanüle direkt Venenblut durch eine sterile Spritze entnahm. JOCHMANN[6] hatte in 83 % der untersuchten Fälle positive Erfolge, ROLLY[14] in 88 %. Ueber das umfangreichste Untersuchungsmaterial verfügt SCHOTTMÜLLER[4], welcher bei 101 Typhusfällen (84 %) die Infektionserreger aus dem zirkulierenden Blute mittels Venenpunktion und Agaraussaat isolieren konnte.

Diese großen Reihen positiver Resultate weisen darauf hin, dass die Typhusbazillen bei dem größten Theile aller Typhuskranken zu irgend einer Zeit der Krankheit im Blute angetroffen werden können. Diese Annahme findet allerdings durch zahlreiche Befunde ihre Bestätigung, man muss indes daran festhalten, wie dies auch schon von NEUFELD[16] hervorgehoben worden ist, dass es bisher niemals gelungen ist, die Krankheitserreger während der fieberfreien Zeit im Blute aufzufinden. Am häufigsten finden sie sich in der Continua, bedeutend seltener schon im amphibolen Stadium (SCHOTTMÜLLER[4], JOCHMANN[6], MENZER[17], CURSCHMANN[5]). Letzterer und ebenso SCHOTTMÜLLER[4] fanden sie in einem Fall von Typhusrezidiv. In der Regel ist es den meisten Untersuchern leider bisher nur immer gelungen, die Infektionserreger in schweren und mittelschweren Fällen im Blute nachzuweisen, während PERQUIS[9] berichtet, dass er sie in Fällen aller Grade gefunden habe, und namentlich die italienischen Autoren, welche ebenso wie SCHOTTMÜLLER[4] geneigt sind, den Typhus als septikämische Erkrankung aufzufassen (SANARELLI[18], RUATA[19], MAMMI[10]), das Kreisen der Typhusbazillen im Blute bei allen Typhuskranken für erwiesen ansehen.

Abgesehen von der Einschränkung, welche die diagnostische Bedeutung des kulturellen Nachweises der Typhusbazillen im Blute dadurch erfährt, dass die Untersuchung auch bei Fällen mit regelmäßigem Fieberverlaufe und in leichten Fällen zuweilen negativ ausfällt, gewinnt der Nachweis der Typhusbazillen im Blute namentlich für die Frühdiagnose eine außerordentliche Bedeutung, wenn man bedenkt, dass es gelungen ist, die Krankheitserreger häufig schon zu einer Zeit aus dem Blute zu isolieren, wo weder durch den Nachweis im Stuhle, noch mit Hilfe der GRUBER-WIDALschen Reaktion bisher die Diagnose ermöglicht werden konnte. PERQUIS[9] konnte Typhusbazillen schon im Anfange der Krankheit im Blute nachweisen, CURSCHMANN[5] einmal am dritten Tage, achtmal vor dem neunten Krankheitstage. SCHOTTMÜLLER[4] hatte positive Erfolge einmal bereits am zweiten Tage, öfter am dritten und vierten Tage, bei einem Rezidiv innerhalb der ersten 24 Stunden. COURMONT[20] berichtet über Befunde schon vor dem fünften Tage. BUSQUET[7] fand die Krankheitserreger im Blute unter 43 Fällen 22 mal in der ersten (4.—7. Tag), 16 mal in der zweiten und 5 mal in der dritten Woche, also ebenfalls verhältnismäßig sehr häufig in der ersten Krankheitszeit, MAMMI[10] in der Regel vom Ende der ersten bis dritten Krankheitswoche. Solche Berechnungen haben naturgemäß nur einen relativen Wert, da wegen des allmählichen Beginnes des Typhus sich der Anfang

der Krankheit selbst bei Beobachtung in der Klinik meistens nicht mit Sicherheit feststellen lassen wird. Dass die Typhusbazillen im Blute auch noch im späteren Stadium der Krankheit, während der ganzen Continua und auch im amphibolen Stadium angetroffen werden, geht aus den Mitteilungen von Curschmann[5], Menzer[17] und Jochmann[6] hervor. Der Fall von Pane[21], welcher sie noch nach 9 Monaten gefunden haben will, ist wohl nicht ganz aufgeklärt, da es sich hier möglicherweise um ein Rezidiv gehandelt haben kann.

Wenn es auch im allgemeinen wohl als feststehend betrachtet werden darf, dass das Vorkommen der Bazillen im Blute in Beziehungen gesetzt werden kann zu der Schwere des Erkrankungsfalles und zur Höhe des Fiebers (Mammi[10], Schottmüller[4], Perquis[9], Jochmann[5]), so ist ihr Nachweis im Blute doch wohl keineswegs von schlechter prognostischer Bedeutung. (Perquis[9].) Das Auftreten der Gruber-Widal-schen Reaktion steht in keinem Zusammenhange mit demjenigen der Typhusbazillen im Blute, da letztere oft lange Zeit vor dem positiven Ausfall der ersteren gefunden wurden, andererseits erstere bei positivem Bazillenbefund oft gänzlich fehlte. (Mammi[10], Perquis[9], Busquet[7], Curschmann[5].)

Erwähnenswert erscheint, dass in den meisten Fällen die Typhusbazillen in Reinkultur im Blute gefunden werden, dass aber bei Komplikationen, namentlich Pneumonie, neben ihnen wiederholt Pneumokokken, außerdem Streptokokken und Staphylokokken isoliert werden konnten (Mammi[10], Busquet[7]). Da diese Bakterien sich ohne weiteres vom Typhusbacillus unterscheiden lassen, bereiten sie für die Diagnose keine Schwierigkeiten.

E. Fränkel[22] züchtete wiederholt Typhusbazillen aus Blut und Organen von Typhusleichen, er empfiehlt zur Aussaat Glycerinagar.

Wie schon erwähnt, verwerteten namentlich italienische Autoren (Sanarelli, Ruata), ebenso wie Schottmüller die fast regelmäßig beobachtete Bakteriämie bei Typhus während der Contuina dazu, den bisher gültigen Vorstellungen von der Pathogenese des Typhus eine andere Richtung zu geben, indem sie die Auffassung vertraten, die Krankheit sei in erster Linie eine Septikämie, hervorgerufen durch den Typhusbacillus. Schottmüller stellte die Hypothese auf, die Typhusbazillen drängen an irgend einer Stelle des Magen-Darmrohres in den Körper ein, gelangten in die Lymphbahnen und von dort ins Blut und würden nun erst auf dem Blutwege in den lymphatischen Apparat des Darmes verschleppt, der für sie eine Art Prädilektionsort bilde, wo nun die charakteristischen Typhusgeschwüre zu stande kämen. Die Darmveränderungen wären also hiernach als sekundäre, metastatische aufzufassen. Diese Hypothese ist vielleicht in manchen Punkten anfechtbar. Wäre der Typhus als septikämische primäre Bluterkrankung aufzufassen, so müsste notwendigerweise eine Vermehrung der Bazillen im Blute stattfinden. Den Nachweis hierfür zu erbringen, ist Schottmüller bei seinen vielfachen Blutuntersuchungen bisher nicht gelungen. Vereinbar mit dieser Auffassung ist ferner auch nicht die wiederholt gemachte Beobachtung, dass beim Nachweis sehr zahlreicher Bazillen im zirkulierenden Blut sich nach längerem Verlauf der Krankheit gar keine oder nur sehr geringe Veränderungen des follikulären Lymphapparates am Darm vorfanden, während doch eher das Gegenteil zu erwarten gewesen wäre (Jochmann[6]). Erklärlich wäre nach dieser Hypothese auch nicht die Thatsache, dass in einer Reihe von Fällen trotz aus-

gesprochenen regelmäßigen Fiebers in der Continua bei wiederholten, sorgfältigen Untersuchungen Bazillen im Blut nicht nachweisbar sind. So gewinnt die SCHOTTMÜLLERsche Erklärung der Pathogenose des Abdominaltyphus vorläufig nur das Bild einer zwar interessanten, aber zunächst nicht zu beweisenden Hypothese. Das Verdienst kann man den SCHOTTMÜLLERschen Untersuchungen jedoch nicht absprechen, dass sie die bakteriologische Blutuntersuchung bei Typhus, namentlich aus der Armvene, zu einer allgemein anerkannten bakteriologisch-diagnostischen Methode erhoben haben, welche vor den übrigen Proben dieser Art heute den Vorrang beansprucht.

In ähnlicher Weise ist zu diagnostischen Zwecken bei Typhus die Roseolenuntersuchung ausgebildet worden, welche ebenso wie die Blutuntersuchung hauptsächlich für die Frühdiagnose wegen ihrer leichten Ausführbarkeit, namentlich auch in der Privatpraxis, wo die Blutuntersuchung mangels eines gut eingerichteten Laboratoriums nicht ausführbar ist, empfohlen wird. Sie führt ebenso wie die Züchtung aus dem Blute in vielen Fällen schon zum Ziel, ehe die WIDALsche Reaktion als Hilfsmittel für die Diagnose herangezogen werden kann. Gute Erfolge mit der von NEUFELD[3] angegebenen Methode der Roseolenuntersuchung hatte KASARINOFF[24], welcher unter 17 Fällen 11mal in den Roseolen Typhusbazillen nachwies. Mit dem neuerdings von SCHMIEDICKE[25] empfohlenen Verfahren der Roseolenuntersuchung (schichtweise Abkratzung der Roseolenflecken zur Gewinnung des Gewebssaftes), hatte außer dem Autor gute Resultate MENZER[26], während EXNER[27] weniger günstig darüber berichtet. Schließlich schlägt GOSSNER[28] vor, zur Gewinnung des Roseolensaftes Stichelungen der Roseolen mittelst einer in der Flamme steril gemachten Streichholzspitze vorzunehmen. Außer bei dem genannten Autor finden sich sonst in der Litteratur keine Mitteilungen über dieses Verfahren.

Zu erwähnen wäre noch, dass die Befunde E. FRÄNKELS[28] über die typische Lagerung der Typhusbazillen in den Lymphbahnen des Papillarkörpers der Roseolen durch die Untersuchungen von KASARINOFF[24] bestätigt werden konnten.

Die von der Prager Klinik immer noch sehr empfohlene diagnostische Milzpunktion hat sich, so gute Resultate sie liefern mag, — nach ADLER[28] von 300 Fällen über 90% positive Erfolge — in der Praxis bisher allgemein nicht einzubürgern vermocht, weil sie zweifellos nicht in allen Fällen ungefährlich ist. JANSCO[29] erwähnt neuerdings wieder einen Fall, bei dem sich bei der 4 Tage nach der Milzpunktion vorgenommenen Sektion in der Bauchhöhle 500 ccm schwarzes, dünnflüssiges Blut fanden, das aus der sehr leicht zerreißlichen Milz stammte.

Litteratur.

1 SCHOTTMÜLLER, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 2. Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, 1091.
2 CASTELLANI, La settimana med., 1899, Nr. 3.
3 NEUFELD, Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 30.
4 SCHOTTMÜLLER, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 38.
5 CURSCHMANN, Sitzungsbericht d. Med. Gesellsch. zu Leipzig, 1903, 7. Juli.
6 JOCHMANN, Ztschr. f. Klin. Med., 1904, Bd. 54, H. 5 u. 6.
7 BUSQUET, La presse méd., 1902, p. 593.
8 BERRI, Clin. med. Ital., 1904, Nr. 8. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1904.
9 PERQUIS, Contrib., à l'édute de la présence du bacille D'EBERTH dans le sang des typhiques, 1904, Paris.

10 Mammi, Rif. med., 1904, Nr. 31 u. 32.
11 Ruediger, Transact. of the Chigago pathol. society 1903. Jan. 12.
12 Orlowsky, Russky Wratsch, 1903, Nr. 9. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1903. Nr. 19.
13 Courmont & Lesieur, Journ. de physiol. et de patholog. génér., 1903, p. 331.
14 Rolly, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 24.
15 Möller, Mitteilungen aus d. Grenzgeb. d. Med. und Chirurgie, Bd. 7, H. 4.
16 Neufeld, Handb. Kolle-Wassermann, Typhus, Bd. 2.
17 Menzer, Charité-Annalen, 1902, Bd. 26.
18 Sanarelli, Il Policlinico, 1903. Nov.
19 Ruata, Rif. med., 1903, Nr. 47.
20 Courmont, Soc. des hôpitaux de Paris, 1901. u. Semaine méd., 1902, p. 6.
21 Pane, Rivista med., 1903.
22 E. Fränkel, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 2.
23 Ders., Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 34, S. 482.
24 Kasarinoff, Russky Wratsch, 1903, Nr. 22. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 47.
25 Schmiedicke, Deutsche militärärztl. Ztschr., 1905, H. 5.
26 Menzer, Zitiert nach Schmiedicke (26).
27 Exner, Deutsche militärärtzl. Ztschr., 1905, H. 2.
28 Adler, Deutsches Arch. f. klin. med., 1903, Bd. 75.
29 Jancsó, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 35.

Nachweis der Typhusbazillen im Wasser.

Die Schwierigkeiten des bakteriologischen Nachweises der Typhusbazillen im typhusverdächtigen Wasser beruhen zunächst darauf, dass die Infektionserreger in diesem Medium, wenigstens in fließendem Wasser verhältnismäßig schnell zu Grunde gehen, und daß dieselben ferner bei ihrem Vorhandensein sehr spärlich in demselben verteilt sind. Die neueren Untersuchungsmethoden haben infolgedessen sämtlich das Bestreben, möglichst große Quantitäten Wasser zur Untersuchung zu verwenden und dann die Bakterien in demselben zum leichteren Nachweis auf irgend eine Art einzuengen, letzteres möglichst unter Ausschaltung der Wasserbakterien und der im verdächtigen Wasser häufig vorhandenen Colibakterien.

Mit dem von Cambier (s. Neufeld, Typhus, dieses Handbuch Bd. II, S. 289) vorgeschlagenen Verfahren hatten einige Nachuntersucher (Kirsch[1], Jacque[1, 2]) keine günstigen Ergebnisse, da dasselbe zu umständlich und langwierig sei. Des öfteren passierten auch Colibazillen die zur Untersuchung benützten Chamberlandfilter.

Verschiedene andere neuere Verfahren zum Nachweis der Typhusbazillen im Wasser beruhen teils auf der biologischen, teils auf der chemischen Ausfällung der Bakterien, indem einerseits dem zu untersuchenden Wasser hochwertiges agglutinierendes Typhusimmunserum, andererseits verschiedene Chemikalien zugesetzt werden. Windelbandt[3] beimpfte mit dem zu untersuchenden Wasser Nährbouillon und setzte nach Bebrütung derselben Typhusimmunserum zu. Nach leichtem Auszentrifugieren werden die agglutinierten Typhusbazillen auf 20% Nährgelatine zur Aussaat gebracht. Da diese Methode etwa 7 Tage in Anspruch nahm, wurde sie von Schepilewsky[4] durch Anwendung einer kürzeren Bebrütung und eines Lackmus-Laktoseagars an Stelle der Gelatine auf 2 Tage abgekürzt. Obgleich das Verfahren sehr empfindlich ist — Schepilewsky konnte bei quantitativer Verdünnung nach Bebrütung noch Typhusbazillen bei Einsaat von 1 Oese in 100000 l Leitungswasser nachweisen —, scheint es doch für die Praxis nicht sehr brauchbar, da die Untersuchung nur jedesmal für sehr kleine Wasser-

mengen, 10—20 ccm, vorgesehen ist. Nachprüfungen der Methode in der Praxis sind bisher nicht bekannt geworden. Auf denselben Prinzipien beruht ein gleichzeitig veröffentlichtes Verfahren von CHANTEMESSE[5].

Unabhängig von WINDELBANDT-SCHEPILEWSKY wendete ALTSCHÜLER[6] das biologische Verfahren der Ausfällung der Typhusbazillen an, dessen Untersuchungsmethode aber insofern einen erheblichen Fortschritt gegenüber den genannten darstellt, als er zur Untersuchung größere Mengen Wasser verwendet.

Unter Beifügung von Kochsalz und Pepton zu einer größeren Menge des zu untersuchenden Wassers werden die in demselben vorhandenen Typhusbazillen in einer Art Vorkultur angereichert. Nach der Bebrütung werden alsdann von den oberflächlichen Randpartien des Anreicherungsmediums 10 ccm Flüssigkeit entnommen, mit agglutinierendem Immunserum versetzt und in besonders konstruierten Röhrchen ausgefällt. Etwa in dem Niederschlage vorhandene Typhusbazillen gelangen nach Auflösung desselben zur weiteren Identifizierung auf Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagar zur Aussaat. Nähere Einzelheiten über die Methode s. im Original.

ALTSCHÜLER will mit seinem Verfahren gute Resultate erzielt haben. Neuerdings wird es von FICKER & HOFFMANN bei ihrem nachher zu besprechenden Verfahren des Nachweises von Typhusbazillen im Wasser mit herangezogen. Eine Modifikation der ALTSCHÜLERschen Untersuchungsmethode hat MINE[7] angegeben, welcher das zu untersuchende Wasser zunächst durch Chamberlandfilter gehen lässt und dann den mit Pepton versetzten Rückstand nach Zentrifugieren mit Immunserum präzipitiert.

Die mechanisch-chemische Methode der Ausfällung des zu untersuchenden Wassers wurde zuerst von VALLET[8] angewandt. Durch Hinzufügen eines die Bakterien nicht schädigenden Zusatzes eines chemischen Fällungsmittels und Zentrifugieren bzw. Absitzenlassen werden die im Wasser enthaltenen Bakterien niedergerissen und der Niederschlag wird, nachdem er wieder gelöst, zur Aussaat verwandt. VALLET hatte die besten Erfolge mit einer Kombination von Natriumhyposulfit und Bleinitrat. Von jedem setzte er vier Tropfen einer gesättigten Lösung zu 20 ccm Wasser, zentrifugierte und machte nach Lösung des Niederschlages in Natriumhyposulfit im Ueberschuss Aussaaten auf ELSNERscher Gelatine. Zur weiteren Identifizierung der typhusverdächtigen Kolonien benutzte er WURTZschen Lackmus-Laktoseagar.

Das VALLETsche Verfahren erfuhr eine wesentliche Verbesserung durch SCHÜDER[9], welcher fand, dass mit demselben Erfolge weit geringere Mengen der chemischen Reagentien verwandt werden könnten, letzteres namentlich auch in Anbetracht dessen, dass durch den starken Zusatz von Bleinitrat doch die Vitalität der Typhusbazillen geschädigt wurde. Um das Zentrifugieren zu vermeiden, das sich in kleineren Laboratorien nicht immer genügend ausführen lässt, ließ SCHÜDER unter gleichzeitiger Verwendung größerer Mengen Wasser, 2 l, dieses in einem steilen engen Messcylinder nach der Fällung absetzen, (in 2 l Wasser 20 ccm einer 7,75 proz. Natriumhyposulfitlösung, gut mischen, dann 20 ccm 10 proz. Bleinitratlösung. — Absitzen lassen). Nach 24 Stunden wurde der (in 14 ccm einer 100 proz. Natriumhyprosulfitlösung) gelöste Niederschlag auf Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagarplatten zur Aussaat gebracht. SCHÜDER gelang mit dieser Methode der Nachweis der Typhusbazillen noch, wenn er $^1/_{1000}$ Oese Typhuskultur zu 2 l Kanal-

wasser setzte, welches mehrere Millionen Keime enthielt. Eine Kombination des Schüderschen Verfahrens mit dem von Schepilewski angegebenen ist in dem von Hagemann[10] gemachten Vorschlag enthalten.

Da Ficker[11] gefunden hatte, dass trotz der günstigen Resultate des Schüderschen Verfahrens bei demselben doch die Anzahl der nachweisbaren Typhusbazillen ganz wesentlich bei quantitativem Nachweis hinter der Einsaatmenge zurückbleibt, eine Erscheinung, die er hauptsächlich auf das lange Verweilen der Bazillen in der Sedimentierungsflüssigkeit zurückführte, so schlug er folgendes Fällungsverfahren vor. Er alkalisierte 2 l des zu untersuchenden Wassers im hohen Cylinder mit 8 ccm 10proz. Sodalösung und fällte danach unter mehrmaligem Umrühren mit 7 ccm 10proz. Eisensulfatlösung aus. Nach 2—3 Stunden Aufenthalt im Eisschranke wird der sich reichlich bildende Niederschlag nach Abgießen des überstehenden Wassers mit einer 25proz. Lösung von neutralem weinsaurem Kali wieder gelöst, mit Bouillon 1 : 2 verdünnt und auf Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagarplatten zur Aussaat gebracht. Wenn Ficker das Absitzen des Niederschlages durch Zentrifugieren beschleunigte, konnte er in dem Niederschlage bis 98 % der ausgesäten Typhusbazillen wieder nachweisen. Bei einer Nachprüfung der Fickerschen Untersuchungen konnte Müller[12] durch Verarbeitung des ungelösten Niederschlages nach Filtration der Sedimentierungsflüssigkeit durch ein steriles Papierfilter bei einer geringen Anzahl von Begleitbakterien im Wasser noch günstigere Resultate erzielen. Ferner fand der genannte Autor in dem Eisenoxychlorid (Liquor ferri oxychlorati), von dem er 5 ccm zu 2 l Wasser hinzusetzt, ein Fällungsmittel, das ohne vorherige Alkalisierung des Wassers schon nach $^1/_2$stündiger Sedimentation und nachheriger Filtration sehr günstige Resultate ergab. Müller konnte bei Einsaat von $^1/_{100000}$ Normalöse Typhusbazillen in 2 l Wasser diese noch in dem Sediment nachweisen, wobei allerdings zu bedenken ist, dass er mit verhältnismäßig keimarmen Leitungswasser arbeitete. Nachprüfungen seines Verfahrens in der Praxis liegen bisher nicht vor.

Neuerdings hat ferner Feistmantel[13] noch ein Fällungsverfahren mittels Alaunzusatz angegeben, bei welchem 1 l des zu untersuchenden Wassers mit 10 ccm einer 10proz. Sodalösung und dann unter tüchtigem Umrühren 5 ccm einer 10proz. Alaunlösung versetzt wird. Nach 2—3stündigem Absitzenlassen wird der sich bildende Niederschlag nach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit nochmals zwecks weiterer Sedimentierung in einen kleineren Messcylinder gegossen, der sich schließlich wieder bildende Niederschlag dann auf Platten zur Aussaat gebracht. Müller[12], der dieses Verfahren nachprüfte, fand, dass der sich bildende Niederschlag sich bedeutend langsamer absetzte als bei der Anwendung von Eisenverbindungen zur Fällung.

Eine Methode zum Nachweise der Typhusbazillen im Wasser, welche vor der mechanisch-chemischen Ausfällung der Bakterien eine Anreicherung der Typhusbazillen in dem zu untersuchenden Wasser durch Koffeïnzusatz anstrebte, ist dann neuerdings von Ficker & Hoffmann[14] ausgearbeitet worden.

Nach Versetzung des Wassers mit 1 % Nutrose, 0,5 % Koffeïn, sowie Krystallviolett Höchst 1 : 100000 (Einzelheiten, namentlich die Herstellung der Lösungen sind in der Originalarbeit einzusehen) wird die Anreicherungsflüssigkeit 12—13 Stunden lang bei 37° bebrütet. In dieser Zeit sind die

Wasser- und eventuellen Colibakterien nach den Untersuchungen FICKERS & HOFFMANNS weit genug zurückgedrängt, ohne dass eine Schädigung der Typhusbazillen eingetreten ist. Weiterhin werden nun zum Nachweis der letzteren von der Anreicherungsflüssigkeit direkt kleine Mengen auf Lackmus-Milchzucker-Krystallviolettagarplatten ausgestrichen und außerdem bei negativem Ausfalle dieser Probe die eine Hälfte des angereicherten Wassers nach ALTSCHÜLER[6] die andere nach FICKER[11] weiter untersucht.

Die günstigen Resultate, welche die Autoren mit diesem Verfahren gehabt hatten, konnten bestätigt werden durch die Untersuchungen von v. JACSCH & RAU[15], welchen nach der genannten Methode wiederholt der Nachweis von Typhusbazillen im Prager Leitungswasser und im Wasser der Moldau gelang, ferner durch STRÖTZNER[16]; nach SOBERNHEIM[17] hat es sich für die Praxis nicht bewährt. Erwähnt sei noch, dass der Nachweis von Typhusbazillen in der Milch mit Hilfe dieses Verfahrens in dieser Form nicht möglich war, da die Milch alsbald geronnen war (FICKER & HOFFMANN[14]; BASSENGE[18]).

Litteratur.

1 KIRSCH, Deutsche med. Wochenschr., 1903, S. 733.
2 JACQUÉ, Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36, S. 300.
3 WINDELBANDT, Russky Wratsch., 1902, Nr. 19, zit. nach SCHEPILEWSKY (4).
4 SCHEPILEWSKY, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 394.
5 CHANTEMESSE, Bull. de l'acad. de méd., 1903, Nr. 27.
6 ALTSCHÜLER, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 741.
7 MINE, Mitteilungen der med. Gesellschaft zu Tokio, 1902, Bd. 16, Nr. 77.
8 VALLET, Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1901. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, Ref.
9 SCHÜDER, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 42, S. 317.
10 HAGEMANN, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 743.
11 FICKER, Hyg. Rundsch., 1904, Bd. 14, S. 7.
12 MÜLLER, Ztschr. f. Hyg., 1905, Bd. 51, H. 1.
13 FEISTMANTEL, Trinkwasser und Infektionskrankheiten, Leipzig, 1904.
14 FICKER & HOFFMANN, Arch. f. Hyg., 1904, Bd. 49, S. 229.
15 v. JACSCH & RAU, Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36, S. 584.
16 STRÖTZNER, Ebd., 1905, Orig. Nr. 22.
17 SOBERNHEIM, Deutscher med. Beamten-Verein. Ber. über die 3. Hauptverslg., Danzig, 1904.
18 BASSENGE, Deutsche med. Wochenschr., 1903, S. 675.

Immunität und Serodiagnostik.

Von verschiedenen Seiten (KOLLE u. a.) ist wiederholt betont worden, dass die spezifische Bakteriolyse als sicherste und empfindlichste Immunitätsreaktion angesehen werden müsse, um einerseits eventuell zweifelhafte Typhuskulturen zu identifizieren, andererseits durch die retrospektive Diagnose eine überstandene Infektion als eventuelle Typhuserkrankung sicher erkennen zu können. Wenn dennoch die Anwendung des sogenannten PFEIFFERschen Versuches in der speziellen Diagnostik in den letzten Jahren mehr und mehr vor der Agglutinationsprobe zurückgetreten ist, so liegt dies wohl, wie LENTZ u. a. ganz richtig bemerken, hauptsächlich daran, dass, abgesehen von der bequemeren und einfacheren Handhabung der Agglutinationsprobe, das genannte Verfahren oft an den Kosten und am Tiermangel scheitert, und dass aus eben diesem Grunde kleinere Laboratorien auf diese Untersuchungsmethode nicht eingerichtet sind.

Von neueren Gesichtspunkten, welche bei der Anstellung und Beurteilung bakterizider Serumprüfungen in Frage kommen können, wäre zunächst zu erwähnen, dass Besserer & Jaffé[1] und fast gleichzeitig und unabhängig von diesen Friedberger & Moreschi[2] feststellen konnten, dass einzelne durch kulturelle Proben und Agglutination mittels hochwertigem spezifischen Typhusimmunserum als sichere Typhuskulturen identifizierte Stämme durch verschiedene Proben hochwertigen künstlichen bakteriziden Typhuskaninchenserums sich nicht höher beeinflussbar erwiesen als durch normales Serum derselben Tierart. Von anderen Serumproben dagegen, namentlich dem homologen Serum, wurden sie im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung gebracht. Diese »serumfesten« Typhusstämme waren nach den Untersuchungen von Besserer & Jaffé mit einer Ausnahme sämtlich von sogenannten »chronischen Bazillenträgern« gewonnen. Sie bilden ein interessantes Analogon zu den frisch aus dem Körper gezüchteten, schwer agglutinabeln und inagglutinabeln Typhusstämmen. Die Serumfestigkeit gegenüber den Bakteriolysinen erinnert an die Beeinflussbarkeit der Agglutinabilität der Typhusbazillen durch Züchtung in spezifischem Immunserum (Walker[10], Müller[11], Bail[12], Laubenheimer[13] u. a.). Ihr Vorkommen fordert indes dazu auf, einerseits bei der Beurteilung des sogenannten Pfeifferschen Versuches zur Identifizierung einer Kultur bei negativem Ausfalle möglichst Serumproben verschiedener Provenienz zur Untersuchung heranzuziehen, andererseits, da ähnliche Verhältnisse ja auch im Verhalten menschlichem Kranken- bzw. Rekonvaleszentenserum gegenüber nicht ausgeschlossen sind, solche Sera bei der retrospektiven Diagnose auf Typhus mit verschiedenen, vor allem in ihren immunisatorischen Eigenschaften bekannten Stämmen zu prüfen. Es verdient jedoch hervorgehoben zu werden, dass durch die genannten Beobachtungen nicht etwa die Spezifität der Pfeifferschen Bakteriolysine als erschüttert betrachtet werden darf, nur so viel steht fest, dass der negative Ausfall der Probe nicht unter allen Umständen gegen Typhus spricht, wohl aber der positive Ausfall dafür, sobald die Auswertung des Serums mit genügend hohen Verdünnungen vorgenommen wurde.

An zahlreichen Typhusrekonvaleszentenseris konnte Verfasser[3] niemals im Pfeifferschen Versuch eine Mitbeeinflussung des dem Typhusbacillus immunisatorisch entschieden sehr nahe stehenden Paratyphusbacillus Typus B selbst durch stärkere Konzentrationen des Serums beobachten. Nun handelt es sich ja allerdings bei Rekonvaleszentenseris eigentlich niemals um sehr hochwertige Serumproben; deshalb ist eine Mitbeeinflussung von dem Typhusbacillus im System nahestehenden Bakterien von vornherein nicht so wahrscheinlich als durch künstlich hochgetriebene Tierimmunsera. Hier kommt auch beim Pfeifferschen Versuch allerdings eine Mitbeeinflussung z. B. von Paratyphusbazillen und Bact. enteriditis Gärtner durch bakterizide Typhussera und umgekehrt vor, aber diese hält sich im allgemeinen in den Grenzen, die wir sonst bei der sogenannten Gruppenagglutination verwandter Bakterienarten zu sehen gewohnt sind, sie ist allerdings bei den Enteritis-Gärtnerbakterien ziemlich bedeutend (Kutscher & Meinicke[4]). Um bei der Beurteilung der Resultate der Prüfung bakterizider Serumproben Fehlschlüssen zu entgehen, ist es naturgemäß durchaus notwendig, gerade so wie bei der Anstellung der Gruber-Widalschen Reaktion oder der Identifizierung einer Kultur durch spezifisches Typhusimmun-

serum, die Prüfung bis zur höchsten noch wirksamen Verdünnung des spezifischen Serums auszudehnen.

Als Ergänzung der GRUBER-WIDALschen Probe ist zur Diagnosestellung bei Typhus in den letzten Jahren bekanntlich von STERN & KORTE[5] die Prüfung der bakteriziden Substanzen des Blutes mittels des sogenannten »bakteriziden Reagensglasversuches« in die Praxis eingeführt worden. Ueber die Technik dieser Prüfungsmethode siehe LENTZ (dieses Handbuch, Bd. IV). Die Angaben der genannten Autoren, dass das Blutserum von Typhuskranken schon auf der Höhe der Krankheit in vitro nachweisbare bakterizide Substanzen in beträchtlicher Höhe aufweise, ist seitdem durch verschiedene Veröffentlichungen bestätigt worden (KORTE & STERNBERG[6], LAUBENHEIMER[7], TÖPFER & JAFFÉ[18]). G. HAHN[9] konnte auch in einer Reihe nicht typhöser normaler Sera einen wirksamen Zwischenkörper durch Bakterizidie in vitro nachweisen, allerdings lagen, wie zu erwarten, die Grenzwerte hier bedeutend niedriger als bei Serumproben von Typhuskranken. Zwischen den im Serum von Typhuskranken auftretenden spezifischen Agglutininen und den die Bakterizidie in vitro auslösenden Körpern besteht, wie übereinstimmend berichtet wird, kein nachweisbarer Zusammenhang, die Agglutinationskurve und diejenige der Bakterizidie fallen nicht zusammen. Wie aus den Untersuchungen von TÖPFER & JAFFÉ[18] hervorgeht, besteht ein auffallender Unterschied zwischen dem Ausfall der Prüfung ein und desselben Krankenserums bezüglich der Bakterizidie in vitro und derjenigen mittels des PFEIFFERschen Versuches. Während der bakterizide Reagensglasversuch auf der Höhe der Krankheit die höchsten Serumwerte ergiebt, lassen sich zu derselben Zeit durch den PFEIFFERschen Versuch oft noch gar keine oder erst sehr geringe Werte nachweisen. In der Rekonvaleszenz weist die Prüfung mittels des Tierversuches oft noch in späteren Stadien desselben hohe bakterizide Blutwerte auf, während dann die Bakterizidie in vitro schon oft sehr erheblich zurückgegangen ist. Für diese in zahlreichen Versuchen gefundene Inkongruenz der Bakterizidie in vitro und im Tierkörper konnte bisher eine ausreichende Erklärung nicht abgegeben werden. Man wird indessen daran denken müssen, die Unterschiede vielleicht auf die nur im Tierkörper stattfindende Mitwirkung der Leukocyten im Sinne METSCHNIKOFFS und auf die Mitwirkung der natürlichen Schutzkräfte des lebenden Organismus überhaupt zu beziehen, wenn man nicht annehmen will, dass es sich überhaupt bei beiden Vorgängen um zwei verschiedene Antikörper handelt. Die Bakterizidie in vitro wird von STERN & KORTE u. a. zur Diagnostik des Typhus neuerdings neben der GRUBER-WIDALschen Reaktion sehr warm empfohlen. Das Verfahren erfordert aber immerhin eine sehr große Uebung und ist bedeutend umständlicher und zeitraubender als die Anstellung der verhältnismäßig einfachen diagnostischen Agglutinationsprobe. Da es außerdem stets ein gut eingerichtetes Laboratorium voraussetzt, wie es nur wenigen Kliniken, in der Praxis aber gar nicht zu Verfügung steht, so wird es sich vermutlich schwerlich in größerem Umfange einbürgern.

Der spezifischen Agglutination ist zur Differenzierung der verschiedenen Bakterienarten, besonders auch der verschiedenen Arten der Typhuscoligruppe, neuerdings von ZUPNIK[77] bekanntlich jeder Wert abgesprochen worden, indem der genannte Autor nur die Gattungsspezifität als solche, nicht aber die Spezifität der einzelnen Arten einer Gattung anerkennt. Ohne auf die ZUPNIKsche Arbeit, die mancherlei

Angriffspunkte für die Kritik bietet, näher einzugehen, soll nur betont werden, dass unter allen Umständen daran festgehalten werden muss, dass mittels der Agglutination durch ein hochwertiges, an Tieren hergestelltes künstliches Immunserum sich sehr wohl in jedem Falle die Spezifität der Arten erweisen lässt, indem durch ein derartiges Serum jedesmal die homologe Bakterienart spezifisch am höchsten beeinflusst, dagegen die verwandten Bakterienarten nur bis zu einem gewissen Grade mitbeeinflusst werden. Wie letzteres für die Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen durch die umfangreichen Untersuchungen von Kolle und seinen Mitarbeitern als hinlänglich festgestellt anzusehen ist, so konnte es auch neuerdings wieder an großen Versuchsreihen durch systematische Untersuchungen für die Bakterien der Typhuscoligruppe durch Verfasser & Meinicke erhärtet werden. Auch Porcile[78] u. a. sind auf Grund umfangreicher Untersuchungen zu durchaus anderen Ergebnissen gekommen wie Zupnik, der mit seiner Auffassung ziemlich vereinzelt bleiben dürfte.

Zur Gewinnung spezifischer Antikörper und zur Immunisierung sind neuerdings einige Verfahren empfohlen worden, welche von den bekannten Methoden der Immunisierung mit lebenden oder abgetöteten Bakterien und mit durch Autolyse gewonnenen Leibessubstanzen der Bakterien abweichen und deshalb erwähnenswert erscheinen. In Anbetracht der bekannten Thatsache, dass schon durch die Erhitzung der Bakterien die Immunität auslösenden Leibessubstanzen der Bakterien bis zu einem gewissen Grade geschädigt werden, schlugen Macfayden & Rowland[14] vor, mit gefrorener und in diesem Zustande fein verriebener Bakterienkulturmasse zu immunisieren. Da bei diesem Verfahren immer noch einige Bakterien lebens- und entwicklungsfähig bleiben konnten, so empfahl Löffler[15], zur Immunisierung im Exsikkator bis zum konstanten Gewichtsverlust getrocknete, 2—3 Stunden bei 120°. bzw. $1/2$ Stunde bei 150° C durch Trockenhitze sterilisierte Bakterien zu verwenden. Er ging dabei von der Annahme aus, dass nur die Erhitzung der Bakterien im feuchten Zustande zu einer Schädigung der antigenen Substanzen des Bakterienleibes führte. In der That hatte Löffler auf diese Weise an Versuchstieren sowohl agglutinierende wie auch bakteriolytische Sera erzeugen können.

Ohne auf das von Werner[16] angegebene Verfahren der Immunisierung mittels durchlüfteter Typhuspepton-Wasserkulturfiltrate näher einzugehen, welches nur eine Modifikation der Immunisierung mittels Autolysaten der Typhusbazillen darstellt, sei noch die von Bail[17] beschriebene sogenannte Aggressinimmunität erwähnt. Die wechselseitigen Beziehungen zwischen Mikroorganismen und Körperzellen galten der modernen bakteriologischen Vorstellung schon lange als chemischer Natur. Besonders Kruse hatte die Ansicht vertreten, dass pathogene Bakterien bei ihrer Einwirkung auf die lebenden Körperzellen chemische Stoffe zu bilden im stande sind, welche diese und die Körpersäfte derjenigen Organismen, für welche sie pathogen sind, derartig beeinflussen, dass die ursprüngliche Widerstandsfähigkeit derselben den genannten Mikroorganismen gegenüber gelähmt wird. Die die Infektion auf diese Weise befördernden hypothetischen Stoffe nannte er »Aggressine«. Bail[17] hatte nun versucht, den Nachweis von dem Vorhandensein dieser Aggressine zu führen, indem er von der Annahme ausging, dass sich derartige Stoffe in erster Linie in den bakteriellen Krankheitsprodukten solcher Tiere finden müssten, welche der Infektion mit einem für sie

hochvirulenten Mikroorganismus erlegen waren. Er benutzte dementsprechend zu seinen Experimenten vorwiegend Pleura- und Peritonealexsudat von Kaninchen und Meerschweinchen, die der Injektion von tödlichen Mengen Typhusbazillen bzw. Choleravibrionen in die Brust- oder Bauchhöhle erlegen waren. Ueber die genauere Technik der Versuche muss im Original nachgelesen werden. Bail versuchte nun das wirkliche Vorhandensein solcher »Aggressine« in den genannten Exsudaten und ihre infektionsbegünstigende Wirkung dadurch zu erweisen, dass er durch gleichzeitige Injektion keimfrei erhaltenen Exsudates eine sonst untertödliche Dosis zur tödlichen, bzw. eine sonst mehr subakut verlaufende Infektion zur akut und tödlich verlaufenden gestaltete.

Ueber das Wesen dieser sogenannten »Aggressine« spricht sich Bail nur insofern aus, als er sie per exclusionem als nicht für identisch mit den uns bekannten, für die Erklärung dieser Erscheinung eventuell in Betracht kommenden Körpern, wie Antikomplement, Antiimmunkörper, freie Rezeptoren, erklärt. Es seien vielmehr ganz besondere Stoffe, die nur im infizierten Organismus beim Kampfe von Mikroorganismen und Körperzellen gebildet würden und bei dem Zustandekommen der Infektion eine äußerst wichtige und maßgebende Rolle spielten. Weiter zieht er aus seinen Beobachtungen über das Vorhandensein dieser Körper den Schluss, dass man, wenn man gegen eine Infektion immunisieren wolle, in erster Linie gegen die Aggressine, als die Angriffswaffe der infizierenden Bakterien Antikörper, Antiaggressine im zu immunisierenden Organismus schaffen müsse, indem man mit den an und für sich ungiftigen Aggressinen selbst immunisiere. Er verwirft daher das bisher geübte Verfahren, mittels der Bakterien selbst oder von toten Bakterien gewonnenen Substanzen zu immunisieren, als unzweckmäßig.

Von Bail selbst und von seinen Mitarbeitern Kikuchi, Weil und Hoke sind ähnliche Untersuchungen und Immunisierungsversuche mit den Erregern der Tuberkulose, Hühnercholera, Dysenterie, Pest und mit Pneumokokken angestellt worden.

Schon v. Pirquet & Schick[18] hatten darauf aufmerksam gemacht, dass sich jene Erscheinungen, welche Bail auf Aggressinwirkung zurückführte, ohne die Annahme einer besonderen bakteriellen Substanz zwanglos durch eine Ueberempfindlichkeit der infizierten Organismen gegen die bei der Bakteriolyse frei werdenden Endotoxine der infizierenden Bakterien erklären ließe. Dieselben Erscheinungen konnten die genannten Autoren auch beobachten bei Erkrankungen, die nicht durch vermehrungsfähige Substanzen hervorgerufen werden, bei der sogenannten Serumkrankheit, die zuweilen bei der Einverleibung artfremden Körpereiweißes in dem menschlichen Organismus entsteht.

Neuerdings ist es Wassermann & Citron[19] gelungen, den hochbedeutsamen Nachweis zu erbringen, dass es sich bei den Aggressinen Bails keineswegs um Stoffe handelt, die seitens der Mikroorganismen nur im infizierten Organismus gebildet werden. Sie konnten dieselbe infektionsbefördernde Aggressinwirkung erzielen, wenn sie Tieren Serum oder destilliertes Wasser, in welchem die betreffenden Bakterien einige Tage ausgeschüttelt waren, gleichzeitig mit lebenden Bakterien zusammen injizierten, also durch ein Verfahren, wie es ähnlich zur Immunisierung schon früher von Wassermann[20] selbst und von Brieger und seinen Mitarbeitern Bassenge & Mayer[21] angegeben worden war. Es erscheint deshalb nach diesen Untersuchungen zum mindesten zweifelhaft,

ob die Aggressine im Sinne BAILS besondere Körper, Angriffswaffen der Bakterien im Kampfe mit den Körperzellen darstellen. Es bleibt vorderhand wahrscheinlicher, dass es sich bei den Aggressinen um nichts anderes als gelöste Leibessubstanzen der Bakterien handelt, wie sie bei jeder Autolyse der letzteren und demgemäß natürlich auch in bakterienreichen Exsudaten im Tierkörper entstehen. Die infektionsbefördernde Wirkung dieser sogenannten Aggressine wäre demnach nach WASSERMANN & CITRON lediglich auf die Bindung der natürlichen Schutzkräfte des Organismus durch die bei der Autolyse gelöste Leibessubstanz der Bakterien zurückzuführen und stellt ein Analogon dar zu der durch die sogenannte »negative Phase« der Immunität bedingten Ueberempfindlichkeit, wie wir sie sehr häufig kurze Zeit nach jeder Immunisierung mit Bakterien oder Bakteriensubstanzen sehen.

Einen breiten Raum in der neueren Typhuslitteratur nehmen auch in den letzten Jahren wieder Arbeiten über den Wert und die Technik der

Gruber-Widalschen Reaktion

ein. Der Beginn des Auftretens der Reaktion im Blute Typhuskranker wird von allen Autoren fast durchgehends in die zweite Krankheitswoche verlegt. Beobachtungen dieser Art an einem größeren Materiale finden wir in der umfangreichen klinischen Studie von IVERSEN[22]. Ueber die Dauer des Bestehens der GRUBER-WIDALschen Probe nach überstandenen Typhusinfektionen werden ebenfalls die Angaben früherer Autoren durchaus bestätigt. Während das Agglutinationsvermögen in einigen Fällen schon in der Rekonvaleszenz verschwinden kann, beobachtet man es zuweilen noch jahrelang nach der Krankheit (IVERSEN[22], BROWNE & CROMPTON[23], P. KRAMER[24]). Die Ursache für das längere Bestehenbleiben der Reaktion ist wahrscheinlich darin zu suchen, dass die Typhusbazillen sich noch nach überstandenem Typhus lange Zeit in den inneren Organen oder nach neuesten Untersuchungen (vgl. S. 201) in der Gallenblase aufhalten, von wo aus sie auch gelegentlich durch frische Infektionen zu vorübergehenden erneuten Steigerungen des Agglutinationsvermögens führen können.

Von letzterem Gesichtspunkte aus verdient auch die häufig in den Publikationen der letzten Jahre erwähnte Agglutination der Typhusbazillen durch das Blutserum Ikterischer betrachtet zu werden, welche zu verschiedenen Hypothesen Veranlassung gegeben hatte. Man darf es heute als feststehend ansehen, dass nicht die Gallenstauung als solche, sondern in der Regel das frühere Ueberstehen einer Typhusinfektion oder einer solchen mit verwandten Bakterien (Coli, Paratyphus, WEILsche Krankheit — Gruppenagglutination) zu der beobachteten Erscheinung und zu dem Ikterus Veranlassung gegeben hatte (STEINBERG[25], GILBERT & LIPPMANN[26], MÜLLER[27], LÜDKE[28], ZEVI[29], KÄMMERER[30]). Man wird bei der scheinbaren Häufigkeit des Zurückbleibens von Typhusbazillen in der Gallenblase aus eben demselben Grunde auch nicht ohne weiteres die Annahme von der Hand weisen können, dass es sich bei jenen vereinzelten Fällen, wo bei Miliartuberkulose, Meningitis tuberculosa, Sepsis, Diphterie (IVERSEN[22]), Puerperalfieber ein positiver Ausfall der GRUBER-WIDALschen Reaktion beobachtet wurde, in der That um Fälle gehandelt haben könnte, wo die Erscheinung auf einen früher überstandenen, vielleicht jahrelang zurückliegenden Typhus bezogen werden musste.

Man muss bei der Beurteilung der Gruber-Widalschen Reaktion heute mit der Thatsache rechnen, dass die Bakterien der Typhus-Coligruppe sich gegenseitig immunisatorisch bis zu einem gewissen Grade beeinflussen können. Diese Verhältnisse spielen gerade für die diagnostische Verwertung der Gruber-Widalschen Reaktion zweifellos eine nicht unbedeutende Rolle, da bei ihrem Uebersehen hieraus häufig genug Fehlerquellen der verschiedensten Art entstehen können. In diesem Zusammenhange ist an die verschiedentlich mitgeteilte Beobachtung über Mitagglutination von Typhusbazillen durch Krankenserum bei infektiösem Ikterus (Morbus Weilii), der bekanntlich als Proteusinfektion gedeutet wird, zu erinnern (Brüning[79] u. a.), ferner an die schon früher von Durham u. a. erhobenen Befunde, nach welchen das Krankenserum bei gewissen Fleischvergiftungen (Gruppe Bact. Enteritidis Gärtner) Typhusbazillen in hohem Grade mitagglutinierte. Namentlich das eingehende Studium der Paratyphusbazillen hat zur Klärung der Frage nach der Leistungsfähigkeit der Gruber-Widalschen Probe bei der Diagnose des Typhus nicht unwesentlich beigetragen. Bezüglich der früheren über diesen speziellen Punkt bereits gesammelten Erfahrungen sei auf die Arbeit von Lentz (dieses Handbuch Band IV), hingewiesen.

Während in der ersten Zeit nach der Auffindung des Paratyphusbacillus Typus B das Fehlen der Gruber-Widalschen Reaktion bei Paratyphuskranken beinahe geradezu als charakteristisch angesehen wurde (Schottmüller, Hofmann u. a.), teilten bald darauf Hünermann, Jürgens, v. Drigalski und Conradi u. a. Fälle mit, in denen bei sicherer Paratyphusinfektion das Serum Typhusbazillen noch in erheblichem Grade mitagglutinierte, ja sogar höher beeinflusste als die Paratyphusbazillen selbst (Jürgens u. a.). Aus diesen Befunden hatte sich naturgemäß allmählich eine ziemliche Unsicherheit in der Bewertung der Gruber-Widalschen Reaktion für die Diagnose des Abdominaltyphus ergeben.

Neuerdings hatten Grünberg & Rolly[31] die Verhältnisse der Mitagglutination der Paratyphusbazillen durch Typhuskrankenserum wieder einer eingehenden Untersuchung unterzogen (Agglutination mittels Bouillonkulturen, in der Regel mikroskopische Betrachtung) und wollten an einem ziemlich umfangreichen Material eine Mitagglutination der Paratyphusbazillen Typus B in 70 % aller Fälle festgestellt haben. In 35 % soll die Beeinflussung der genannten Bakterien sogar höher gewesen sein als die der Typhusbazillen selbst. Colibakterien wurden in 15 %, Enteritisbakterien Gärtner in 100 % der Fälle, darunter fünfmal höher als Eberth-Gaffkysche Bazillen durch Typhusserum agglutiniert. Aehnliche Resultate hatte auch v. Drigalski[32] der 275 Sera von Typhuskranken untersuchte, von denen 24 Paratyphusbazillen ebenso hoch agglutinierten (1 : 100) wie Typhusbazillen, 26 mal wurden »die ‚Typhoidbazillen‘ deutlich rascher und stärker« wie Typhusbazillen beeinflusst. Korte & Steinberg[33] führten ähnliche Untersuchungen ebenfalls an einem größeren Materiale aus und kamen stets zu dem Resultate, dass Typhuskrankensera zwar Paratyphusbazillen in einer Reihe von Fällen deutlich mitbeeinflussen, dass indessen diese Agglutinationswerte niemals höher liegen als für die Typhusbazillen selbst. Ganz abgesehen von verschiedenen Punkten der Untersuchungen von Grünberg & Rolly, welche zur Kritik Veranlassung geben könnten, muss man Korte & Steinberg vollkommen Recht geben, wenn sie die Resultate der eben genannten Autoren sowie diejenigen von v. Drigalski

auf Fehlerquellen zurückführen, die hauptsächlich darin zu suchen sind, dass die untersuchten Typhuskrankensera nicht genügend, d. h. bis zur äußersten wirksamen Verdünnung des Serums austitriert wurden. Die von KORTE & STEINBERG erhaltenen Resultate konnten ebenfalls auf Grund von Prüfungen an einem großen Materiale (280 Krankensera) durchaus bestätigt werden von MANTEUFEL[34]. In keinem der untersuchten Fälle war die Agglutination zweier verschiedener Bakterienarten durch dasselbe Krankenserum so gleichmäßig ausgefallen, dass an der Art der Erkrankung ein Zweifel entstehen konnte. Verfasser hatte selbst in der letzten Zeit ebenfalls Gelegenheit, eine größere Reihe von Typhuskranken- und Rekonvaleszentensera auf spezifische Agglutinine zu prüfen und konnte auch in keinem Falle eine paradoxe Beeinflussung, zuweilen allerdings eine gewisse Mitagglutination für Paratyphusbazillen B feststellen. Umgekehrt fand ERNE[35] durch Paratyphuskrankenserum ebenfalls keine Mitagglutination von Typhusbazillen.

Aus den Resultaten der genannten Untersuchungen geht hervor, dass man, wie das ja auch schon von anderer Seite wiederholt betont worden ist, zur Vermeidung von Fehlerquellen bei der Anstellung der GRUBER-WIDALschen Reaktion stets Paratyphusbazillen mit zur Untersuchung heranziehen muss und dass es notwendig ist, das Krankenserum gegen beide Bakterienarten bis zu den höchsten noch wirksamen Verdünnungen auszutitrieren. Zweifelhafte Resultate werden sich unter Umständen bei Beachtung dieser Kautelen nur dann ergeben, wenn es sich um sehr geringwertige Sera handelt. Auch in diesem Falle wird man aber schließlich von der nach einiger Zeit wiederholten Prüfung des Serums immerhin noch befriedigende Resultate erwarten dürfen.

Eine weitere bei der Technik der GRUBER-WIDALschen Probe zu beachtende Fehlerquelle, welche sich indes in der Regel durch Austritrierung des Serums in höheren Verdünnungen vermeiden lässt, ist die paradoxe Erscheinung, dass stärkere Konzentrationen des Serums Typhusbazillen nicht beeinflussen, während höhere Verdünnungen deutliche Agglutination hervorrufen. Derartige Hemmungserscheinungen waren zuerst von EISENBERG & VOLK[36] in tierischen Immunseris durch allerlei schädigende Einflüsse künstlich erzeugt worden. Später wurden sie in unveränderten künstlichen Immunseris auch für andere Bakterien durch LIPSTEIN[38], VOLK & DE WAELE[39], LIPSCHÜTZ[40] u. a. ebenfalls gefunden. An Typhuskrankenseris studierten diese Hemmungskörper ausführlicher FALTA & NOEGGERATH[41]. Nach den Untersuchungen der letztgenannten Autoren kommen diese thermolabilen Hemmungskörper, über deren Bau Näheres noch nicht erforscht werden konnte, die aber mit den Proagglutinoiden EISENBERG & VOLKS nicht als identisch zu betrachten sind, gerade in frischen menschlichen Typhusseris häufig gegen Ende der Erkrankung recht oft vor. Wenn sie in größerer Menge in dem betreffenden Serum enthalten sind, können sie bei alleiniger Anwendung starker Serumkonzentrationen einen negativen Ausfall der GRUBER-WIDALschen Probe vortäuschen.

Weiterhin ist bei der Beurteilung des Ergebnisses der Serumprobe die verschiedene Agglutinabilität einzelner Typhusstämme zur Vermeidung von Fehlern in Betracht zu ziehen. Bekanntlich kann die Agglutinabilität der Typhusbazillen künstlich durch verschiedene Einflüsse geändert werden — Züchtung in Immunserum, auf Kartoffeln (KIRSTEIN[46] u. a., SEHRWALD[37]) —, ferner ist ja die Thatsache bekannt,

dass frisch aus dem Körper isolierte Typhusstämme schwer und überhaupt nicht agglutinabel sich verhalten können. Von mehreren Seiten (Pfeiffer & Kolle, Klinger, Bruns & Kayser, Wassermann, Cole u. a.) ist darauf hingewiesen worden, dass verschiedene Typhuskulturen demselben Serum gegenüber eine verschieden hohe Agglutinabilität zeigten, eine Erscheinung, zur deren Erklärung die Verschiedenheit im Bau des Rezeptorenapparates herangezogen wurde. Dass in dem Bau des Rezeptorenapparates beim Typhusbacillus in der That die weitgehendsten Unterschiede bestehen müssen, geht auch wieder aus neueren Untersuchungen von Friedberger & Moreschi[2] und von Kutscher, Lentz & Meinicke[82] hervor, welche die außerordentlich große Verschiedenheit in der Bindungskraft verschiedener Typhusstämme demselben künstlichen Serum gegenüber feststellen konnten. Diese Unterschiede scheinen quantitativer Art zu sein und auf sehr weitgehenden Affinitätsverschiedenheiten einzelner Rezeptorengruppen den bindenden Gruppen des betreffenden Serums gegenüber zu beruhen. Aus diesem Grunde nehmen Friedberger & Moreschi[2] getrennte agglutininbildende und -bindende Rezeptorengruppen an. Falta & Noeggerath[41] konnten neuerdings an verschiedenen Typhuskrankenseris ebenfalls eine durchaus verschiedene Beeinflussbarkeit einiger längere Zeit fortgezüchteter sicherer Typhusstämme durch dasselbe Serum konstatieren. Derselbe Stamm wurde von mehreren Serumproben fast gar nicht beeinflusst, während andere Stämme von demselben Serum ziemlich hoch agglutiniert wurden. Da diese Unterschiede sich jedoch bei längerer Dauer der Erkrankung mit dem Steigen des Serumtiters verwischten, so muss nach Falta & Noeggerath[41] außer dem verschiedenen Bau des Rezeptorenapparates des Agglutinin bildenden und agglutinierten Stammes auch noch der jeweilige Rezeptorenapparat des infizierten Organismus mit zur Erklärung herangezogen werden. Auf diese Weise lässt sich jedenfalls zwanglos der dauernd negative Ausfall der Agglutinationsprobe bei einer Anzahl von anderen Fällen erklären, die in der Litteratur als sichere Typhusinfektionen beschrieben sind (Jürgens[42], Kreisl[43] u. a.). Falta & Noeggerath[41] machen deshalb den Vorschlag zur Vermeidung der durch schwer oder fast gar nicht agglutinable Typhusstämme bedingten Fehlerquelle bei der Anstellung der Gruber-Widalschen Probe durch Verwendung von Mischbouillonkulturen zu begegnen. Auf alle Fälle ist es jedenfalls ratsam, nur solche Resultate der Serumprobe als vollwertig zu betrachten, die bei Verwendung eines gut bekannten und notorisch gut agglutinabeln Stammes erhalten sind, bzw. bei klinisch sicheren Fällen mit negativem Widal die Probe mit mehreren Stämmen verschiedener Provenienz zu wiederholen.

Dass ohne Zweifel nicht nur schwer, sondern auch langsam agglutinierende Typhuskulturen zu Fehlerquellen Veranlassung geben können, lehrt ein von Scheller[45] mitgeteilter Fall, in welchem eine Serumprobe bei makroskopischer Betrachtung nach 2 Stunden (37°) noch keinen Ausschlag gegeben hatte, der aber dann nach weiterem 12 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur deutlich eintrat und eine nachträgliche Aenderung der schon als negativ abgegebenen Diagnose veranlasste. Auch bei Untersuchungen, die Verfasser gemeinsam mit Meinicke[82] angestellt hatte, fanden sich unter einer großen Reihe von Typhusstämmen einige, die jedesmal erst nach 24stündiger Beobachtung (Zimmertemperatur) wesentlich höhere Agglutination zeigten (durch künstliches Immunserum), während sie nach 2stündiger Beobachtung bei 37°

als schwer agglutinabel bezeichnet werden mussten. KORTE & STERNBERG[33] empfehlen aus eben diesen Gründen neuerdings, die Beobachtungszeit für die makroskopische Agglutination statt der bisher allgemein üblichen 1—2 Stunden auf längere Zeit auszudehnen. Im allgemeinen ist jedenfalls die verzögerte Agglutinationswirkung mancher spezifischen Sera auf einzelne Typhusstämme eine ziemlich seltene Erscheinung, sie muss indes als Fehlerquelle bei der Beurteilung des Ausfalles der GRUBER-WIDALschen Reaktion immerhin in Betracht gezogen werden.

Bezüglich weiterer beachtenswerter Punkte in der Tecknik der GRUBER-WIDALschen Reaktion ist zu bemerken, dass leider die auch heute immer noch bestehende große Verschiedenheit der bei der genannten Probe angewandten Methoden — Bouillonkulturen, Agarkulturen, mikroskopische, makroskopische Beobachtung u. s. w. — erstens einmal die einheitliche Beurteilung und Vergleichung der gefundenen Resultate außerordentlich erschwert, andererseits aber auch sicher zu manchen weiteren Fehlerquellen Veranlassung giebt, weil oft gerade die GRUBER-WIDALsche Probe bei ihrer heute beinahe allgemeinen diagnostischen Verwendung auch gelegentlich von weniger geübten Untersuchern angestellt wird.

Die Verwendung von Bouillonkulturen kann einmal eine Veranlassung zu diagnostischen Irrtümern geben, weil hier bekanntlich häufig Spontanagglutination der Typhusbazillen, namentlich in nicht ganz jungen Kulturen beobachtet wird. Unstatthaft ist es, die Bouillonkulturen selbst zur Verdünnung des zu prüfenden Serums zu verwenden, denn mit der hierbei verschiedenen Serummengen zugesetzten verschiedenen Mengen von Bakterien erleiden die quantitativen Beziehungen zwischen der Agglutininmenge und der Masse der Bakterien eine wesentliche Aenderung, was nach den Untersuchungen von ROSENTHAL[44] auf den Ausfall der Agglutination wenigstens bei längerer Beobachtungsdauer durchaus nicht ohne Einfluss ist. Diese Beobachtungen berechtigen zu der Annahme, dass vergleichende Untersuchungen, die zeitlich auseinanderliegen, bei Benutzung von Bouillonkulturen zuweilen zu unsicheren Resultaten führen können, da die Herstellung immer gleichartiger Bouillonkulturen häufig Schwierigkeiten bereitet (LION[47]). Man muss bei der Anstellung der Agglutinationsprobe in der Lage sein, die jedesmalige Menge Bakterien, auf welche eine bestimmte Serumquantität einwirken soll, genau dosieren und absolut gleichmäßig gestalten zu können. Es liegt auf der Hand, dass dieser Forderung bei der Benutzung einer 18 stündigen Agarkultur, welche man mittels der Normalöse genau abmessen kann, besser und präziser entsprochen wird als bei der Anwendung von Bouillonkulturen. Aus diesem Grunde verdient die Agarkultur bei der Agglutinationsprobe vor der Bouillonkultur zweifellos den Vorzug.

In der Frage, ob die makroskopische oder die mikroskopische Beobachtung des Agglutinationsvorganges den Vorzug verdient, ist leider eine einheitliche Auffassung bisher ebenfalls noch nicht zu erzielen gewesen. Der mikroskopischen Beobachtung mit starker Vergrößerung wird bekanntlich häuptsächlich auch in neueren Veröffentlichungen von STERN und seinen Mitarbeitern das Wort geredet. Wenn man auch denjenigen, die für die Anwendung dieser Art mikroskopischer Beobachtung eintreten, darin beipflichten kann, dass theoretisch im allgemeinen diese Methode noch in höheren Verdünnungen Werte geben kann als die makroskopische Beobachtung, so wird man doch anderer-

seits nicht vergessen dürfen, dass dem subjektiven Ermessen des Beobachters ein sehr weiter Spielraum gelassen ist, sobald es sich darum handelt, aus der Beobachtung einzelner zusammengeklumpter Bakterien unter starker Vergrößerung einen positiven Ausfall der Agglutinationsprobe zu diagnostizieren. Hieraus werden gelegentlich mancherlei Fehlerquellen entstehen. Man kann bekanntlich beinahe in jeder Bakterienaufschwemmung Häufchen zusammenliegender Einzelindividuen beobachten, deren Zusammenballung trotzdem mit Agglutination nichts zu thun hat, sondern ein durchaus normales, nicht spezifisches Vorkommnis darstellt. Wenn nun auch der geübte Untersucher diesen Irrtümern vielleicht entgehen wird, so ist doch zu bedenken, dass man in der Agglutinationstechnik eine Methode schaffen sollte, die bei dem vorherrschenden Bestreben, die GRUBER-WIDALsche Reaktion zum Allgemeingut der Aerzte zu machen, auch jedem weniger Geübten leicht und in jedem Falle sicher zu beurteilende Resultate liefert. Dieses thut aber die makroskopische Beobachtung ohne Zweifel in viel höherem Maße als die mikroskopische mit starker Vergrößerung, bei der das Zusammenliegen von vier bis sechs Bazillen noch als positiver Befund gedeutet werden soll.

Auch die mikroskopische Beobachtung mit schwacher Vergrößerung (1 : 80) wird man im allgemeinen entbehren können. Man wird die schwache Vergrößerung des Mikroskops oder auch die Lupe im allgemeinen nur da heranzuziehen brauchen, wo es sich um die Beurteilung zweifelhafter Grenzwerte handelt, abgesehen natürlich von den Fällen, wo nur so geringe Mengen Serum zur Verfügung stehen, dass die gewöhnliche makroskopische Methode im Reagensglase nicht ausführbar ist. Hierbei leistet die Beobachtung mit der schwachen Vergrößerung oft recht gute Dienste und giebt zu diagnostischen Irrtümern eigentlich niemals Veranlassung. Ihre Resultate decken sich im allgemeinen mit denjenigen der makroskopischen Agglutination.

Die Zeitdauer, nach der man den Agglutinationsvorgang als beendet ansehen kann, ist ebenfalls von verschiedenen Untersuchern verschieden bemessen worden. STERN hatte bekanntlich für die mikroskopische Beobachtung (mit starker Vergrößerung) eine Beurteilung nach 2 Stunden vorgeschlagen, für die makroskopische Beobachtung glaubte er diesen Zeitraum noch weiter ausdehnen zu sollen, da für das bloße Auge das Agglutinationsphänomen in seinen Grenzwerten erst wesentlich später erkennbar würde. Bei der Verwendung frischer Agarkulturen und Benutzung von physiologischer Kochsalzlösung zur Verdünnung des zu untersuchenden Serums genügt bei makroskopischer Beobachtung in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle nach den Erfahrungen des Verfassers eine Beobachtungsdauer von 2 Stunden bei 37°. In der Regel ist der Agglutinationsvorgang dann bereits so weit abgelaufen, dass selbst in Fällen, wo es sich um hohe Mitagglutination verwandter Bakterien handelt, Grenzwerte mit deutlichen Unterschieden hervortreten, so weit letzteres überhaupt geschieht. Es ist natürlich unter allen Umständen erforderlich, zur Anstellung der GRUBER-WIDALschen Probe stets, wie schon oben erwähnt, einen bekannten, sicheren und leicht agglutinabeln Teststamm zu benutzen. Wenn trotzdem nach 2 Stunden Beobachtungsdauer Agglutination nicht eingetreten ist, könnte immerhin der seltene Fall vorliegen, dass die Rezeptoren des zu prüfenden Serums eine so geringe Avidität zu denen des zur Prüfung dienenden Stammes besitzen, dass der Agglutinationsvorgang in seinem Ablaufe außer-

ordentlich verzögert wird. Auf diese Weise ist wohl der oben bereits erwähnte Fall von SCHELLER[45] zu deuten. In Anbetracht dieses, wenn auch wohl sehr seltenen Vorkommnisses empfiehlt es sich, in solchen Fällen, wo nach 2 Stunden Beobachtung der Ausfall der Probe negativ war, nach 24stündigem Stehenlassen der Proben bei Zimmertemperatur dieselben nochmals zu prüfen. Die Aufbewahrung der Proben bei Zimmertemperatur ist deshalb erforderlich, weil im Brutschrank bei 37° leicht ein das Bild der Agglutination störendes Wachstum der eingesäten Bakterien eintritt.

Gewöhnlich wurde als Temperaturoptimum für das Zustandekommen der Agglutination bisher die Temperatur von 37° C angesehen. Nach Untersuchungen von E. WEIL[48] vollzieht sich das Agglutinationsphänomen schneller und sicherer bei 50—55° C.

Eine Neuerung, die sich ungemein schnell und in großem Umfange Eingang in die serodiagnostische Praxis verschafft hat, führte bekanntlich FICKER[49] mit seinem »Typhusdiagnosticum« ein, einer Emulsion von abgetöteten und anscheinend zertrümmerten Typhusbakterien in steriler Kochsalzlösung. Der hauptsächlichste Gedanke, der FICKER bei der Bekanntgabe seines Verfahrens leitete, war der, dem praktischen Arzte an Stelle der lebenden Typhusbazillen ein ungefährliches Mittel in die Hand zu geben in Gestalt eines einheitlichen und haltbaren Reagens. Es kann FICKER das Verdienst nicht aberkannt werden, hierdurch ohne Zweifel einen wesentlichen Schritt eingeleitet zu haben, um die Methode der GRUBER-WIDALschen Reaktion in der Praxis vor allem auch einheitlich zu gestalten und auf diese Weise sichere Vergleichswerte für die Resultate der einzelnen Untersucher zu schaffen.

Das Präparat, welches von der Firma Merk in Darmstadt hergestellt und abgegeben wird, stellt eine leicht getrübte sterile Flüssigkeit dar, die lange Zeit gebrauchsfähig bleibt und vor dem Gebrauche jedesmal gut umgeschüttelt werden soll. Zur Ausführung der Reaktion wird das zu untersuchende Serum — die Blutentnahme geschieht mittels Schröpfkopfes — mit der zehnfachen Menge steriler physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. Von dieser Serumverdünnung werden mittels graduierter Pipette 0,2 bzw. 0,1 ccm zu 0,8 bzw. 0,9 ccm des Diagnosticums hinzugefügt, was einer Verdünnung des Serums von 1 : 50 bzw. 1 : 100 entspricht. Als Kontrolle wird 1 ccm Diagnosticum ohne Serum angesetzt. Die Proben werden in mit Kork- oder Gummistopfen verschlossenen Spitzgläschen gut gemischt und bleiben 10—12—14 Stunden bei Zimmertemperatur, vor Licht geschützt stehen. Nach dieser Zeit erkennt man den positiven Ausfall der Reaktion an einer Klärung der Proben, wobei gleichzeitig in der ausgezogenen Spitze der Gläschen die Verklumpung der agglutinabeln Substanz des Diagnosticums deutlich sichtbar wird.

Die Urteile über den Wert des Diagnosticums lauten, wie zu erwarten war, verschieden und es hat nicht an mannigfachen Vorschlägen, namentlich zur Verbesserung der Technik gefehlt. Gute Resultate mit dem Verfahren, zum Teil auch im Vergleich zu den Leistungen der GRUBER-WIDALschen Probe hatten MEYER[50], GRAMANN[51], SPILKA[52], EHRSAM[53], v. ELJASZ-RADZIKOWSKI[54], CLAMANN[55], DATTA[56], BORELLI[57], BLUM[58], SKUTETZKY[59], FICHTNER[60], WALTER[61], v. TILING[62], FLATAU & WILKE[63], LION[47], EICHLER[64], HOLMGREEN[65]; weniger günstig sprechen sich über ihre Erfahrungen mit dem Diagnosticum GÜTTLER[66], SELTER[67] und VERWOORT[68] aus, welche zum Teil in einem nicht unerheblichen

Prozentsatze der untersuchten Fälle mit der GRUBER-WIDALschen Reaktion mittels lebender Bakterien positive Resultate erhielten, bei denen das FICKERsche Diagnosticum versagte.

Bei der Abwägung des Für und Wider wird man sich zunächst darüber klar sein müssen, dass erstens die Reaktion bei der Anstellung der GRUBER-WIDALschen Probe mit lebenden Bakterien in der Regel wesentlich schneller, etwa nach 2 Stunden, abgelaufen ist, während das FICKERsche Diagnosticum erst nach 10—14 Stunden, manchmal auch noch später (VERWOORT[68]) einen Ausschlag giebt. Wenn auch dieser Nachteil an und für sich nicht bedenklich wäre, so bedarf ferner der Erwähnung, dass ein bedeutender Mangel des Diagnosticums mit Recht darin gesehen wird (GÜTTLER[66], VERWOORT[68], SELTER[67]), dass dasselbe nur mit zwei und zwar ziemlich erheblichen Konzentrationen der Serumverdünnung arbeitet. Bei der häufigen Beobachtung hoher Mitagglutination von Typhusbazillen durch Krankensera, die von anderen, durch die verwandten Bakterien der Typhuscoligruppe, hauptsächlich den Paratyphusbacillus B hervorgerufenen Infektionen stammen, ist es bekanntlich absolut erforderlich, die betreffenden Sera bis zur Titergrenze auszuwerten, wenn man die retrospektive Diagnose ohne Fehlschlüsse mit einiger Sicherheit bestimmen will. Dieselbe Notwendigkeit ergiebt sich ferner aus der Beobachtung von Hemmungszonen für die Agglutination von Typhusbazillen in frischen Typhuskrankenseris (FALTA & NOEGGERATH[41]). Diesen Ansprüchen kann das Diagnosticum mit Verdünnungen von 1 : 50 und 1 : 100 nicht in jedem Falle gerecht werden. Aus demselben Grunde haben ganz mit Recht bereits mehrere Untersucher ebenfalls die Herstellung und gleichzeitige Verwendung eines Paratyphusdiagnosticums gefordert (KÜHN[69], LION[47], GÜTTLER[66], SELTER[67]). Dieser letzteren Forderung ist nach KLEMENS[80] neuerdings durch Herstellung eines Paratyphusdiagnosticums Typus B u. A. in der That durch die Firma Merk entsprochen worden. Der genannte Autor hat, wie er angiebt, mit dem FICKERschen Paratyphusdiagnosticum günstige und zuverlässige Resultate erzielt. Für die Praxis wird wohl ausschließlich die Verwendung des Paratyphusdiagnosticums B in Frage kommen, da der Paratyphusbacillus Typus A wegen seines außerordentlich seltenen Vorkommens ohne besondere Gefahr für die Richtigkeit der Diagnose eine besondere Berücksichtigung kaum beanspruchen kann.

Kleine Verbesserungen der Technik der FICKERschen Probe sind von mehreren Seiten vorgeschlagen worden, (SPILKA[52], GRAMANN[51], CLAMANN[55], BLUM[58] u. a.), die sich alle hauptsächlich auf die Blutentnahme beziehen, für die teils die Venenpunktion, teils die Entnahme aus Ohrläppchen und Fingerbeere dem Schröpfkopf vorgezogen wird. Der Vorschlag v. TILINGS[62], das zu verwendende Blut während des Transportes auf einem Objektträger oder Stück Fließpapier antrocknen zu lassen und nachher wieder zu lösen, wird kaum allgemeine Zustimmung finden, da diese Methode ein genaues quantitatives Arbeiten schwerlich gestattet.

SADLER[70], der ebenfalls mit dem FICKERschen Diagnosticum gute Resultate gehabt hat, schlägt vor, den Ausfall der Probe durch Halten der Gläschen bei 55° zu beschleunigen, ein Vorschlag, der natürlich nur für Laboratorien, nicht für den Arzt in der Praxis in Betracht kommen könnte.

Ein recht brauchbares, kompendiöses Besteck für die Anstellung der FICKERsche Probe hat neuerdings MARTINECK[71] angegeben, welches den Vorteil gewährt, dass gleichzeitig acht Serumproben entnommen und untersucht werden

können, während das ursprüngliche, von der Firma Merk gelieferte nur die Untersuchung von einer oder höchstens zwei Proben gestattet.

Das Fickersche Diagnosticum wird nach allem als ein brauchbares, wenn auch nicht absolut zuverlässiges Hilfsmittel für die Serodiagnose des Abdominaltyphus bezeichnet werden müssen für den Arzt in der Praxis, der nicht mit lebenden Typhusbazillen zu arbeiten in der Lage ist, z. B. auf Schiffen oder in den Tropen u. s. w. Nach dem jetzigen Stande der wissenschaftlichen Forschung wird es indessen die im Laboratorium auszuführende Gruber-Widalsche Reaktion mit lebenden Typhusbazillen nicht voll ersetzen können, so lange es nicht mit einer Methode arbeitet, welche ein vollständiges Austitrieren des betreffenden Serums gestattet.

Außer Ficker machen den Vorschlag mit abgetöteten Kulturen die Widalsche Probe anzustellen Rolly [72], der mit Toluolbouillonkultur und Aaser [73], der ein mit Toluol sterilisiertes Reagens (Peptonwasserkultur) empfiehlt. Nachprüfungen der genannten Verfahren liegen bisher nicht vor. Dagegen wird die Benutzung durch Formalinzusatz abgetöteter Bouillonkulturen zur Anstellung der Reaktion wiederholt empfohlen (Falta & Noeggerath [41], E. Schottelius [74]).

Wenn zum Schlusse noch einmal eine kurze Zusammenfassung über den Wert der Gruber-Widalschen Reaktion für die Diagnose des Abdominaltyphus gegeben werden soll, so lässt sich nach dem Stande der heutigen Forschung sagen, dass einerseits das Fehlen derselben nicht gegen Typhus spricht, dass aber andererseits der positive Ausfall in höheren Verdünnungen des Serums (Kochsalzverdünnung, makroskopische Betrachtung nach 2, eventuell 24 Stunden, eventuell mikroskopische Betrachtung bei schwacher Vergrößerung), bei Austitrierung desselben auch der dem Eberth-Gaffkyschen Bacillus nahestehenden Bakterien der Typhuscoligruppe, namentlich dem Paratyphusbacillus Typus B gegenüber, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit für Typhus spricht, namentlich dann, wenn bei öfter wiederholter Untersuchung analoge Resultate gefunden werden. Die mitgeteilten Beobachtungen, wo dauernd andere Bakterien (Paratyphus B Jürgens [75], Paratyphus A Brion [76]) von Typhuskrankenseris höher beeinflusst wurden als echte Typhusbazillen, stellen so seltene Ausnahmen dar, dass sie gegen die Verwertung der Gruber-Widalschen Probe in der Praxis kaum in Betracht kommen können. In einer kürzlich veröffentlichten Mitteilung von Zupnik [81], der übrigens seine oben erwähnte Ansicht über den Wert der spezifischen Agglutination wenigstens für die retrospektive Diagnose schon wesentlich modifiziert zu haben scheint, findet sich eine Zusammenstellung, nach der einschließlich einiger eigenen mitgeteilten Beobachtungen von über 700 mitgeteilten Typhusfällen nur viermal Paratyphusbazillen dauernd höher von dem betreffenden Krankenserum agglutiniert wurden als Typhusbazillen. Man wird es aber trotzdem, gerade weil solche Fälle vorkommen können, immer als durchaus notwendig bezeichnen müssen, auch bei positivem Ausfalle der Reaktion die Diagnose noch durch den Nachweis der Typhusbazillen im Blute oder den Entleerungen der Kranken weiter endgiltig zu sichern.

Litteratur.

1 Besserer & Jaffé, Deutsche med. Wochenschr., 1905.
2 Friedberger & Moreschi, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 45.
3 Kutscher, Deutscher Colonialkongress 1905. Bericht der tropenmed. Section.
4 Kutscher & Meinicke, Ztschr. f. Hyg., 1906.
5 Stern & Korte, Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 10.
6 Korte & Steinberg, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 82, H. 3 u. 4.
7 Laubenheimer, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 56, H. 1 u. 2.
8 Töpfer & Jaffé, Ztschr. f. Hyg.
9 G. Hahn, Deutsches Arch. f. klin Med., Bd. 82, H. 3 u. 4.
10 Walker, Journ. of Pathol. and Bact., 1902, Vol. VIII, Nr. 1.
11 P. Müller, Münch. med. Wochenschr., 1903, S. 56.
12 Bail, Ebd., 1901, S. 354.
13 Laubenheimer, Inaug.-Diss. Gießen, 1903.
14 Macfayden & Rowland, Centralbl. f. Bakt. Ref., Vol. 34.
15 Löffler, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr 52.
16 Werner, Compt. rend. de la soc. de biol., 1904, Nr. 19.
17 Bail, Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 52, H. 3 u. 4 u. Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 17.
18 v. Pirquet & Schick, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 17.
19 Wassermann & Citron, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 28.
20 A. Wassermann, Festschrift zu R. Kochs 60. Geburtstag, 1904.
21 Bassenge & Mayer, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 11.
22 Iversen, Ztschr. f. Hyg., 1904, Bd. 49, H. 1.
23 Browne & Crompton, The Lancet, 1903, June 27.
24 P. Krause, Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36, S. 121.
25 Steinberg, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 11.
26 Gilbert & Lippmann, Compt. rend. de la soc. de biol., 1904, Nr. 4.
27 Müller, Ztschr. f. Heilkunde, 1904, Bd. 26, H. 7.
28 Lüdke, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 81, H. 1/2.
29 Zevi, Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 31.
30 Kämmerer, Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 26.
31 Grünberg & Rolly, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 3.
32 v. Drigalski, Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35.
33 Korte & Strenberg, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 21.
34 Manteufel, Ebd., Nr. 28.
35 Erne, Ebd., 1904, Nr. 34.
36 Eisenberg & Volk, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40.
37 Sehrwald, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 7.
38 Lipstein, Ebd., 1902 Nr. 46.
39 Volk & de Waele, Wien. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 49.
40 Lipschütz, Centralbl. f. Bakt. Org., 1904, Bd. 35.
41 Falta & Noeggerath, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1905, Bd. 83.
42 Jürgens, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40.
43 Kreisl, Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 55.
44 Rosenthal, Sitzungsber. d. phys.-med. Soc. in Erlangen, 1904.
45 Scheller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Nr. 1.
46 Kirstein, Ztschr. f. Hyg., 1904, Bd. 46.
47 Lion, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 21.
48 E. Weil, Prager med. Wochenschr., 1904, Nr. 19.
49 Ficker, Berl. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 45.
50 Meyer, Ebd., 1904, Nr. 7.
51 Gramann, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 22.
52 Spilka, Lékařské Rozhledy. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1904.
53 Ehrsam, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 15.
54 v. Eljasz-Radzikowski, Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 10.
55 Clamann, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 28.
56 Datta, Gazette Ospedali e Cliniche, 1904, Nr. 31.
57 Borelli, Rif. med., 1904, Nr. 48.
58 Blum, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 41.
59 Skutetzky, Ztschr. f. Heilkunde, 1904, Nr. 8.
60 Fichtner, Sitzungsber. d. med. Gesellsch. zu Leipzig, 1904, 17. Mai.
61 Walter, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 33.
62 v. Tiling, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 48.
63 Flatau & Wilke, Ebd., 1905, Nr. 3.

[64] Eichler, Ebd.
[65] Holmgreen, Hygiea, 1905, Nr. 1. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 17.
[66] Güttler, Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 51 u. 52.
[67] Selter, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 3.
[68] Vorwoort, Weekbl. van hed Nederl. Tydschr. v. Geeneeskd. II, Nr. 21. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 7.
[69] Kühn, Monographie. G. Fischer, Jena 1904.
[70] Sadler, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 10.
[71] Martineck, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 15.
[72] Rally, Ebd. 1904, Nr. 24.
[73] Aaser, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 10.
[74] E. Schottelius, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 15.
[75] Jürgens, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 34.
[76] Brion, Sitzungsber. d. Unterelsäss. Aerzte-Vereins, Straßburg. Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 22.
[77] Zupnick, Ztschr. f. Hyg., 1904, Bd. 49, H. 3.
[78] Porcile, Ebd., 1905, Bd. 50, H. 2.
[79] Brüning, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 35 u. 36.
[80] Klemens, zit. nach Zupnick. Ebd., 1905, Nr. 44.
[81] Zupnick, Ebd.
[82] Kutscher, Lentz & Meinicke, Erscheint Ztschr. f. Hyg., 1906.

VI.

Spindelförmige Bazillen.

Von

Prof. V. Babes

in Bukarest.

Mit 1 Tafel.

Obwohl es nicht sicher ist, dass alle spindelförmigen Mikroorganismen den Bakterien zuzuzählen seien, und obwohl wir keine genügenden Kriterien besitzen, um alle spindelförmigen Bakterien in eine gemeinsame Gruppe unterzubringen, erscheint es doch um so mehr gerechtfertigt, hier die verschiedenen spindelförmigen Bakterien zusammenzufassen, als dieselben in diesem Handbuche bisher an keiner anderen Stelle besprochen wurden. — Es soll noch betont werden, dass sich sehr verschiedene Bakterien unter bestimmten Bedingungen oder auch ohne bekannte Ursache auch spindelförmig darstellen können. So erscheint z. B. oft der Leprabacillus mit zugespitzten Enden, auch Diphtheriebazillen und ähnliche Mikroorganismen sind oft in jungen Kulturen zugespitzt, besonders auch mehrere septische oder gangränöse Prozesse erzeugende Bakterien, wie ich solche mehrfach beschrieben habe. So fand ich in einem Falle von gangränösen Hautgeschwüren eines Kindes spindelförmige Bazillen namentlich in älteren Agarkulturen, während dieselben in frischen Kulturen und im Gewebe abgerundet und bipolar gefärbt erscheint. Wir wollen im folgenden von solchen nur vorübergehend spindelförmigen Bazillen absehen und diejenigen Bakterien besprechen, bei welchen diese Form die Regel und einen beständigen morphologischen Charakter bilden.

Geschichtliches.

Im Jahre 1882 beschrieb Miller eine Reihe von Mikroorganismen, welche Einfluss auf die Karies der menschlichen Zähne ausüben, unter anderen einen Bacillus, welcher kommaähnlich ist, auch wellige Fäden oder S-Formen bildet und sich namentlich dadurch vom Cholerabacillus unterscheidet, dass er nicht gezüchtet werden kann. Es ist dieser wohl nicht derselbe fusiforme Bacillus, welchen Miller in der gesunden Mundhöhle hinter dem Rande des Zahnfleisches und in der Höhle kariöser Zähne in spärlicher Anzahl gefunden hatte, der sich aber erheblich vermehrt, sobald die Mundschleimhaut entzündet

wird. Ich selbst habe im Jahre 1884 einen fusiformen Bacillus in großen Massen in einer Epidemie von nekrotisierender Angina beschrieben. Die Beschreibung befindet sich auch in unserem Lehrbuche der Bakteriologie (CORNIL-BABES, Les Bactéries 1884). Dieselbe lautet wie folgt: »Ich habe Fälle diphtherieähnlicher Nekrose mit eigentümlichen Symptomen beobachtet. In Ungarn, im Bácser-Comitat trat unter den Schülern eine sehr virulente Krankheit auf, welche der gewöhnlichen Diphtherie sehr ähnlich sah. Sie begann mit einer Schwellung der Tonsillen, Hyperämie des Rachens und ein wenig Fieber. Nach einigen Tagen entwickelt sich eine gelbe, granulierte, adhärente, bis in die Follikel und in die oberflächliche Schleimhautschicht dringende Pseudomembran, welche zu einem Geschwür und zu Nekrose der Schleimhaut an Stellen der Pseudomembran führt. Im Verlaufe dieser Krankheit, welche mehrere Wochen andauern kann, besteht manchmal Fieber. Wenn man die Pseudomembranen getrocknet und mit Fuchsin gefärbt untersucht, findet man beständig und ausnahmslos enorme Massen eines Bacillus von ungefähr 3 μ Länge, 0,6—0,7 μ Dicke, an den Enden zugespitzt und stärker gefärbt als in der Mitte. Dieselben Bakterien bilden die gelben Massen, welche die Geschwüre bedecken. Die Bazillen sind am zahlreichsten auf der Höhe der Krankheit. Die pseudomembranösen Massen sind jenen der Diphtherie ähnlich. In einem Falle handelte es sich um eine akute Rachenentzündung mit Schwellung der Tonsillen, welche sich nächsten Tages mit einer opaken und glatten, trockenen, sehr fest haftenden Pseudomembran bedeckten, zu gleicher Zeit bestand ein wenig Fieber ohne infektiösen Charakter, und die Pseudomembran löste sich mit oberflächlicher Nekrose der Schleimhaut. Alle diese Fälle sind nicht als Diphtherie zu betrachten.« — Dieselben stellen demnach eine eigentümliche, ziemlich ansteckende, doch gutartige Krankheit dar und es ist nicht zu bezweifeln, dass es sich in der That um Fälle von spindelbazillärer Angina gehandelt hat. Auch VERNEUIL und CLADO hatten später in einem sublingualen Abscesse bei einer Adenite submaxillaire, dann in einem Panaritium, welches durch Verletzung durch einen Kunstzahn entstanden war, spindelige Mikroorganismen beobachtet.

Im Jahre 1889 beschrieb ich wieder einen eigentümlichen intrazellulären Spindelbacillus bei septisch-pyämischer Omphalitis des Neugeborenen mit hämorrhagischen Infarkten. Die hier gefundenen spindelförmigen Bazillen konnten ziemlich leicht gezüchtet werden und sind demnach von jenen der Mundhöhle verschieden.

Im Jahre 1893 beschrieb ich einen spindelförmigen Bacillus, welchen ich bei einer Skorbutepidemie in der Nähe von Jassy (Rumänien) beobachtet hatte. Auch diesen Bacillus, welcher sich im übrigen dem später von VINCENT beschriebenen sehr ähnlich verhält, konnte ich in verschiedenen Nährsubstanzen züchten, und es handelt sich vielleicht hier um den vor mir von PLAUT und VINCENT beschriebenen oder um eine Varietät desselben, wie wir dies noch weiterhin besprechen werden. Sorgfältig beobachtete Fälle von Angina mit spindelförmigen Bazillen und Spirochäten sind dann von PULAT (Dezember 1894) beschrieben. Auch hier handelt es sich um fünf sich aneinander reihende Fälle von Angina mit schmierigen Belägen auf den stark geschwollenen Tonsillen, in welchen bloß MILLERsche Spirochäten und MILLERsche (Spindel-) Bazillen gefunden wurden. Letztere nahmen den Farbstoff intensiver auf, während die ersteren sich schwach tingieren ließen.

Beide Formen konnten mittels Löfflerblau gut gefärbt werden. Diphtheriebazillen konnten hier nicht nachgewiesen werden. Am dritten Tage war die Temperatur normal und die Beläge verschwunden. Auch fanden sich jetzt nur wenige MILLERsche Bazillen und Spirochäten. — Im Jahre 1895 erwähnt dann M. STOSS ebenfalls solche Bazillen und Spirillen bei Angina, welche aber nicht genauer beschrieben sind.

Im Jahre 1898 erschien eine Arbeit von VINCENT (über eine eigentümliche Form von »Angine à bacilles fusiformes«), welcher Bacillus dann im Jahre 1899 genauer beschrieben wurde.

In der Arbeit VINCENTS sind neben Bazillen auch Spirochäten beschrieben, welche Association die sogenannte »VINCENTsche Angina« charakterisiert. Kurze Zeit vor der ersten Publikation VINCENTS erschien übrigens eine Arbeit von BERHEIM, welche die PLAUTschen Befunde über spindelförmige Bazillen und Spirochäten bei Angina bestätigt und bei rapider Stomatitis ulcerosa dieselben Bazillen kombiniert mit Spirochäten beschrieben. Diese Arbeit ist mit ganz charakteristischen Photographien illustriert. Es ist demnach unzweifelhaft, dass die spindelförmigen Bazillen und Spirochäten bei Angina durchaus nicht von VINCENT zuerst beschrieben sind. Allerdings aber hat dieser Autor sich in der weiteren Erforschung dieser Angina Verdienste erworben. Sehr bald nach den Veröffentlichungen VINCENTS haben dann zahlreiche Autoren wie LEMOINE, RAOULT & THIRY, DOPTER, ABEL und andere weitere Arbeiten über diese Bazillen publiziert. In den letzten Jahren wurden ganz ähnliche Bazillen und Spirillen auch bei verschiedenen gangränösen Prozessen der Mundhöhle bei Stomatitis gangraenosa, bei Noma, bei Stomatitis mercurialis sowie bei Lungengangrän namentlich von RONA beschrieben. Die meisten Autoren begnügen sich, das massenhafte Vorkommen der spindelförmigen Bazillen und Spirillen in den verschiedenen erwähnten Krankheiten festzustellen, ohne näher in die Aetiologie dieser Krankheiten einzugehen. Im allgemeinen sind die meisten Forscher darüber einig, dass die Bazillen auch in der normalen Mundhöhle vorkommen können, und dass sich dieselben in dem irgendwie geschwächten Gewebe der Tonsillen, der Schleimhaut und besonders der Mundschleimhaut ungemein vermehren und dann zur weiteren Veränderung der Gewebe beitragen. Zunächst konnten dieselben nicht gezüchtet werden und waren als für Tiere nicht pathogen bezeichnet worden, so dass die Autoren sich eigentlich hauptsächlich auf das Studium der morphologischen Verhältnisse beschränken mussten. — Gegenüber den widersprechenden Behauptungen über die Priorität des Befundes spindelförmiger Bazillen ist es zunächst feststehend, dass ich im Jahre 1884 solche eben bei den charakteristischen Anginen beschrieben hatte. Doch war dieser Befund offenbar unbekannt geblieben.

Was die Verschiedenheit der Spindelbazillen betrifft, so müssen wir jedenfalls mehrere Varietäten derselben anerkennen. Zunächst also 1. die von mir, PLAUT, BERNHEIM und VINCENT bei Angina gefundenen Stäbchen; wir werden sehen, ob noch andere von RONA beschriebene Formen hierher zu zählen sind.

Nach VINCENT ist unser bei Skorbut gefundener Bacillus eine Varietät unseres bei Angina beschriebenen Bacillus, während wir selbst geneigt sind, die beiden Bazillen zu identifizieren oder höchstens als unbeständige Varietät zu betrachten.

2. Der Bacillus fusiformis von VEULLAR und ZUBER, welcher anaerob wächst und nach GRAM gefärbt wird, bildet wohl eine scharf begrenzte Abart.

3. Endlich müssen wir manche akute eiterige, lokale oder allgemeine septische und pyämische Prozesse erzeugende Formen von denselben abtrennen.

1. Der bei Angina gefundene Spindelbacillus.

Es ist fraglich, ob wir berechtigt sind, vom klinischen Standpunkte aus von einer typischen Angina mit spindelförmigen Bazillen zu sprechen. In den von mir im Jahre 1885 beschriebenen Fällen handelt es sich schon um zwei verschiedene Formen. In der einen erkrankte eine Gruppe von Schülerinnen mit diphtherieähnlicher, pseudomembranöser Entzündung der Mandeln, mit Fieber, wobei die Pseudomembran in die Tiefe greift und zu Nekrose, Ulceration und Abstoßung der Pseudomembran führt, ohne das Allgemeinbefinden wesentlich zu beeinflussen. Die Krankheit selbst dauerte etwa 20 Tage. Ein ähnliche Form wird dann von Lämmerhirt beobachtet. Auch Vincent beschreibt derartig lange dauernde Fälle, und Nicolle einen solchen von dreimonatiger Dauer. Die zweite von mir ebenfalls im Jahre 1885 beschriebene Form ist viel oberflächlicher und von kürzerer Dauer, es handelte sich um eine glatte dünne, fest haftende Pseudomembran, welche sich durch oberflächliche Nekrose in wenigen Tagen ablöste. Solche Fälle sind noch von verschiedenen Autoren, namentlich auch von Vincent beschrieben. Die von Plaut beschriebenen Fälle sind charakterisiert durch reichliche und schnell entstehende Pseudomembranen und Geschwürbildung, welche jener bei Diphtherie sehr ähnlich sind, doch geringere Allgemeinerscheinungen bedingen und schneller abheilen. Ich glaube noch betonen zu müssen, dass in vielen Fällen die Krankheit durchaus nicht leicht erscheint, sondern besonders anfangs oft alarmierende Erscheinungen einer schweren septischen Diphtherie mit putriden Produkten und hohem Fieber zeigt, wie dies besonders in den Fällen von Plaut deutlich war. Derselbe hält diese Symptome, welche nach wenigen Tagen verschwinden, für charakteristisch. In mehreren Fällen wurde eine traumatische Reizung des Rachens beschrieben, von welcher diese Angina den Ausgang nahm, in anderen Fällen begann dieselbe mit einer Eruption von Bläschen wie in einer aphtösen Stomatitis, wieder in anderen Fällen begann die Krankheit mit Schmerzen längs des Zahnfleisches, welches blutend und mit gelblichem nekrotischen Rande wie beim Skorbut angetroffen wurde. Endlich sind andere Fälle als Stomacaceen als Stomatitis gangraenosa bezeichnet worden. Es scheint, dass die Krankheit besonders bei Kindern sich als sehr ansteckend erweist und manchmal auch schwerere Symptome zeigt als bei Erwachsenen. Was die Ursache der Erkrankung betrifft, ist von Wichtigkeit, zu erwähnen, dass auch bei Stomatitis mercurialis von Löblowitz und Rona eine Wucherung derselben Mikroorganismen gefunden wurde.

Schon in meiner ersten Publikation hatte ich die Unterschiede zwischen der wahren Diphtherie und jener mit Spindelbazillen betont, dennoch aber sind von Salomon Fälle erwähnt, in welchen der Bacillus fusiformis zusammen mit dem Diphtheriebacillus gefunden wurde, während die Spirochäten fehlten. In anderen selteneren Fällen war der Bacillus sowohl mit Spirochäten als auch mit echten Diphtheriebazillen kombiniert. Doch betont Salomon, dass in der typischen Spirochätenbazillen-Angina, besonders in den tieferen Partien des Belages nie

Diphtheriebazillen gefunden wurden, während allerdings in einem Falle STOEKLIN neben Spirochäten und fusiformen Bazillen einen Pseudodiphtheriebacillus nachweisen konnte. Ich selbst konnte in einem Falle syphilitischer ulceröser Tonsillitis neben Spindeln und Spirochäten auch die Spirochaeta pallida nachweisen (Taf. VI, Fig. *p*). Ueberhaupt finden sich Spirochäten und Spindeln häufig bei sekundärer Rachensyphilis. Bekanntlich bestehen häufig bei Syphilis sekundäre Geschwüre der Tonsillen mit zerfallenem Grunde und Drüsenschwellung, besonders in Fällen mit Fieber entwickeln sich in der Rachenhöhle diphtheritisch aussehende Beläge, manchmal in einer vorher gesunden Rachenhöhle im anderen Falle nach einer Merkurialkur. An diese Geschwüre schließen sich dann charakteristische Plaques muqueuses an.

Auch in einem Falle von typischer Stomatitis aphtosa eines Knaben fanden sich fusiforme Bazillen und Spirochäten in großen Mengen und Reinheit.

Schon früher hatten LICHTWITZ & SABRAZÈS in einem Falle von Angina die fusiformen Bazillen in großen Mengen im fötiden Eiter der Empyeme des Sinus maxillaris, dann in perilaryngealen Abscessen in Association mit Strepto- und Pneumokokken gefunden.

Wenn wir endlich noch die Untersuchungen von S. RONA hier anführen, welcher nicht nur bei idiopathischer Stomacacee, sondern auch bei Noma, sowie bei verschiedenen Formen von gangränösen Stomatiden, gangränösem Mundschauer, den fusiformen Bacillus fand, nachdem schon früher ELDERS und MATZENAUER bei Noma und bei Nosokomialgangrän den zugespitzten Bacillus beschrieben hatten, so können wir ernste Zweifel an die Spezifizität dieses Bacillus nicht unterdrücken.

Die Morphologie und Biologie der Anginaspindeln.

Ich hatte zuerst die spindelförmigen Bazillen in Deckglaspräparaten mit wässerigem Fuchsin gefärbt und auch VINCENT empfiehlt die Färbung mit verdünnter ZIELscher Lösung oder mit Tionin. VINCENT betont die schwache Färbbarkeit mittels Methylenblau, während ich selbst, RONA und andere denselben mittels LÖFFLERscher Lösung oder nach ROMANOWSKY gut färben konnten, derselbe wird nach GRAM entfärbt.

VINCENT erwähnt in seinen ersten Arbeiten nicht die Dicke desselben, welche ich auf 0,6 bis 0,7 μ schätzte, wohl aber die Länge, welche 6 bis 12 μ sein soll, während ich selbst sowie zahlreiche Autoren auch viel kürzere (etwa 3,0 μ) beschrieben, abgebildet und photographiert haben. Derselbe kann auch zu Fäden auswachsen, in jedem Falle charakterisiert sich derselbe durch seine zugespitzten Enden, wodurch er spindelförmig erscheint.

Die Bazillen und Fäden sind entweder gerade oder ein wenig gebogen, kommaförmig, längere Fäden sind oft S-förmig. In den Zeichnungen VINCENTS sind die Bazillen zu sehr geradlinig, während die Photographien namentlich von BERNHEIM, zeigen, dass dieselben etwas gebogen sind und auch S-förmig erscheinen können. Die Bazillen finden sich in den Belägen, wie ich dies schon im Jahre 1884 betont habe, in ganz ungeheuern Mengen, entweder isoliert oder dichte Pakete und Filze bildend.

Die Spitzen der Spindeln sind stärker gefärbt und finden sich im Innern helle Stellen, so dass die Spindeln namentlich bei schwächerer Färbung gefleckt erscheinen (Taf. VI, Fig. 1).

Ich will hier noch betonen, dass sich in denselben charakteristische metachromatische Körper finden, welche ich mittels Methylenblau, besonders auch nach Romanowsky darstellen konnte, und welche auch von späteren Autoren in spindelförmigen Bazillen bei Angina beschrieben wurden. Dieselben sind besonders an den oberflächlichen, gekörnten Exemplaren häufig, sie liegen mit Vorliebe an den Teilungsstellen der Bazillen und stellen oft runde dunkle Anschwellungen dar.

Der Bacillus ist nach Vincent unbeweglich, doch haben spätere Autoren nachgewiesen, dass die Bazillen öfters ziemlich lebhafte oder schwach oscillierende Bewegungen ausführen. Zu Beginn der Erkrankung und in der Tiefe ist derselbe wohl in reiner Kultur zu finden, während später besonders an der Oberfläche zahlreiche andere Mundbakterien wuchern. Nach Vincents Angaben konnte der Bacillus nicht gezüchtet werden, und entwickeln sich bloß auf den verschiedenen Nährsubstanzen spärliche Staphylokokken, Streptokokken oder Colibazillen.

Allerdings war es mir und Proca gelungen, schon im Jahre 1893 den bei Skorbut gefundenen spindelförmigen Bacillus auf Glycerinagar, auf welchem Streptokokken gewachsen waren, zu züchten; ferner berichtet Niclas & Morrot, dass sie in Kondenswasser von Serumnährböden eine erhebliche Anreicherung der Bazillen und Spirillen erreicht haben.

Aehnlich beschreibt auch Uffenheimer Kulturen auf sterilem menschlichen Speichel.

In letzter Zeit ist auch Vincent von seiner Ansicht zurückgekommen, dass der Bacillus nicht züchtbar sei, und erhielt ebenfalls auf Serumagar Kulturen, doch sind dieselben nicht beschrieben, auch auf Bouillon (Martin) mit Ascites oder pleuritischer Flüssigkeit entwickelte sich der Bacillus sowohl aerob als auch anaerob; während Ellermann behauptet, denselben nur unter anaeroben Verhältnissen züchten zu können. Vincent beginnt eine Anreicherung des Bacillus in Serobouillon, worauf die Kultur auf Serumagar übertragen wurde. — Die Kulturen haben einen eigentümlich fötiden Geruch und bewahren auf Agar die Spindelform, während sie in Bouillon als feine Fäden wachsen. — Dieselben sollen in der Kultur unbeweglich sein.

Vincent glaubt, daß in der sogenannten diphtheroiden Form der Bacillus allein vorkommt, während in der ulceromembranösen Form immer und oft zahlreiche Spirochäten gefunden werden. Letztere sind sehr dünn und besonders an der Oberfläche reichlich vorhanden.

Unter 18 Proben aus dem Rachenschleime von gesunden Personen konnte Vincent übrigens in sechs Fällen ähnliche, doch spärliche spindelförmige Bazillen finden; ebenso auch bei Diphtherie zwischen den Diphtheriestäbchen, dann zwischen zahlreichen anderen Bakterien bei herpetischer Angina, sowie in syphilitischen Geschwüren des Rachens. Jedenfalls aber sah Vincent hier nicht jene massenhafte Vermehrung des Bacillus, welche seitdem von anderen Autoren in manchen Fällen beschrieben wurde. Vincent hat vergeblich versucht, den Bacillus auf Tiere zu übertragen, weder auf der Schleimhaut, noch durch subkutane Injektion konnte derselbe zur Wucherung gebracht werden, während ich allerdings in einigen Fällen mittels des bei Skorbut gefundenen Bacillus bei Tieren Hämorrhagien, Abscesse oder Zellwucherungen mit reichlicher Wucherung der Bakterien erzielen konnte. Auch Niclot & Mariot konnten durch Inokulation der Rachenbelege und der Kulturen bei Meerschweinchen Abscesse erzeugen, welche neben Streptokokken massenhaft

Bazillen und Spirochäten enthielten. Auch konnten die Impfungen bis zur dritten Tierpassage fortgesetzt werden. Aus privaten Mitteilungen VINCENTS geht hervor, dass es in letzter Zeit auch ihm gelungen ist, manchmal Abscesse bei Tieren mittels des Bacillus hervorzubringen. Die von mir bei Skorbut ausgeführten mikroskopischen Untersuchungen der Pseudomembran und der Geschwüre entsprechen genau den späteren Beschreibungen VINCENTS. Dieselben ergaben, dass es sich hauptsächlich um nekrotische Prozesse handelt. Die Schnitte werden mittels Karbolthyonin gefärbt, dann einige Sekunden mittels Glycerinessig ($^1/_{200000}$) behandelt, sorgfältig gewaschen, dann mit wässeriger Eosinlösung nachgefärbt, auch kann man das Glycerin durch alkoholische Aurantialösung ersetzen, um Doppelfärbung zu erzielen. Man erkennt hier nach VINCENT drei Zonen. Die oberflächliche nekrotische Zone der Pseudomembran ist sehr blass und zellarm. Die intermediäre Zone ist dunkelblau gefärbt und im ganzen aus einer kompakten Bazillenmasse gebildet, indem dann von hier aus perpendikulär die fusiformen Bazillen in die Dicke der Schleimhaut eindringen. Die tiefste Schicht der Pseudomembran ist reich von Zellelementen durchsetzt. Das Chromatin ist diffundiert, auch erkennt man an Präparaten nach WEIGERT hier ein feines, alveoläres Fibrinnetz. An der Oberfläche sind die Bazillen mit Kokken vermengt, in der Bazillenschicht findet man nichts anderes als bloß Bazillen, und besonders in der Tiefe sind letztere gänzlich rein zu finden, und bilden hier kompakte Gruppen oder sind in dem zum Teil nekrotischen Gewebe zerstreut. Diese Beschreibung ist allerdings sehr schematisch und verweisen wir auf unsere frühere und genauere weiter unten wiedergegebene Beschreibung und Abbildung der Histologie der Skorbutgeschwüre.

2. Stomatitis ulcerosa, Stomacaceae, gangränöse idiopathische Stomatitis und Noma.

Bei Stomacacea wurden schon vor den Publikationen VINCENTS von BERNHEIM und POSPICHILL Spindelbazillen beschrieben und der bei dieser Erkrankung gefundene Bacillus mit jenem von PLAUT beschriebenen, also auch mit dem unserigen identifiziert. Die Stomatitis ulcerosa konnte häufig bei Kindern am Zahnfleische namentlich in Form von kleinen Geschwüren mit schmierigem stinkenden Belag, dann an der Wangenschleimhaut und an der Zunge als ein Abklatsch der Zahnfleischgeschwüre gefunden werden. Hier ist das Geschwür umfangreicher, tiefer, mit langsamerer Tendenz zur Heilung. Zu gleicher Zeit lokalisiert sich der Prozess nicht selten auf den Tonsillen, wie dies namentlich BARTHEZ & SONNÉ beschreiben. In diesem Falle findet sich gewöhnlich bloß einseitig ein Geschwür der Tonsille, bei welchem BERNHEIM das auffallende Missverhältnis zwischen der Schwere der lokalen Erkrankung oft mit starker Lymphdrüsenschwellung und der geringen Störung des Allgemeinbefindens betont. Oft breitet sich der Prozess in der Tiefe und auch in der Breite aus, indem die gangränösen Veränderungen in den Vordergrund treten, und bedeutende Zerstörungen der Weichteile, welche den Eindruck von Noma machen, entstehen können; doch würde ich bis zu neuen Untersuchungen zögern, diese gangränöse Stomatitis mit der eigentlichen Noma zu identifizieren.

Die bei Stomacacea und Noma gefundenen Bakterien.

Bei Stomacaceae wurden von Frühwald verschiedene Mikroorganismen gefunden und namentlich Bazillen mit fötidem Geruche kultiviert, welche wahrscheinlich der Coligruppe angehörten. Bernheim & Pospichill hingegen fanden in 30 Fällen Massen von Bazillen, welche sich von den Diphtheriebazillen durch größere Dimensionen und zugespitzte Enden unterscheiden. Oft sind zwei Bazillen S-förmig aneinander gelagert. Ausnahmsweise kommt es zur Fadenbildung. Nach Gram entfärben sich dieselben bei längerer Alkoholeinwirkung. Der Bacillus soll nach Bernheim beweglich sein, sich träge und wackelnd vorwärts bewegen. Neben den Bazillen sind immer Spirochäten vorhanden und finden sich beide Mikroorganismen in frischen Geschwüren in Reinkultur. Später dringen in die Geschwüre dann gewöhnlich verschiedene andere Bakterien ein, oder aber es erhält sich die Reinkultur beider Mikroorganismen bis zur Vernarbung. Die Bazillen konnten von den Autoren nicht gezüchtet werden. Dennoch aber betrachten dieselben die Spindeln als die wahrscheinliche Ursache der Stomacaceae und der gangränösen Geschwüre der Wangenschleimhaut sowie der Tonsillen und stützen sich auf die Konstanz und die großen Massen der Mikroorganismen in den Krankheitsherden. Ferner spricht das manchmal epidemische oder endemische Vorkommen der Krankheit für einen einheitlichen Krankheitserreger. Unserer Erfahrung nach ist es kaum zweifelhaft, dass die bei der Angina einerseits und andererseits bei der Stomacacea gefundenen Mikroorganismen identisch sind. Eine andere Frage ist es allerdings, ob dieselben die erste Ursache der Erkrankung darstellen. Wenigstens sind bisher keinerlei strenge Beweise hierfür erbracht worden. Namentlich unsere Befunde bei Noma mahnen uns zu großer Vorsicht. Wir haben nämlich bei dieser Erkrankung in vier Fällen einen und denselben Bacillus, feine lange Stäbchen, welche leicht zu kultivieren waren, in so kompakten Massen an der Grenze der gangränösen Region gefunden, dass wir behaupten können, dass fast das gesamte nekrotische und gangränöse Material aus einem dichten Filz dieser Bazillen gebildet ist. Mittels Anteilen dieser gangränösen Massen, weniger sicher durch Kultur, konnten bei Kaninchen durch Inokulationen ähnliche gangränöse Veränderungen der Schleimhäute und der äußeren Haut erzeugt werden. Dennoch aber sind wir kaum berechtigt, die betreffenden Bazillen kurzweg als die Erreger der Noma zu bezeichnen. Auch die massenhafte Wucherung der spindelförmigen Bazillen, namentlich in geschwürigen und nekrotischen Prozessen der Mundschleimhaut, können nicht ohne weiteres als die Ursache dieser Prozesse oder der Noma angesprochen werden, besonders nachdem diese Bazillen und Spirochäten auch auf der gesunden Mundschleimhaut vorkommen und nachdem diese Mikroorganismen weder mit Sicherheit gezüchtet worden, noch im Tierexperiment beständige der Stomacacea ähnliche Veränderungen zu erzeugen vermochten. In letzter Zeit behauptet namentlich Róna auch bei Noma die fusiformen Bazillen gefunden zu haben, nachdem schon früher Elders, Passini und Leiner bei dieser Erkrankung spindelförmige Bazillen beschrieben. Allerdings fand ich selbst im Jahre 1892/93 in anderen Fällen von Noma eine Streptotricheae, welche ich auch mehrfach abgebildet habe, und welche in einem Falle fast in Reinkultur die nekrotischen Massen erfüllte. Ebenso führt Perthes 1893 die Noma auf eine in riesiger Menge gefundene

Streptotricheae zurück, auch Ranke, Seifert, dann die amerikanischen Aerzte Blumer & Mac Farlane. In keinem meiner Fälle konnte ich weder im Innern der nekrotischen Massen noch an der Grenze des gesunden Gewebes Spindelbazillen in nennenswerter Anzahl finden. Allerdings waren hier in mehreren Fällen zahlreiche Spirochäten vorhanden, wie solche ja bekanntlich in den meisten gangränösen Prozessen, welche mit der Mundhöhle in Zusammenhang stehen, günstige Vermehrungsbedingungen finden. Ohne demnach die Befunde Rónas anzuzweifeln, können wir dennoch die Annahme dieses Autors, dass Noma immer mit ungemeiner Wucherung des fusiformen Bacillus einhergehe, und dass die fusiformen Bazillen hier die führende Rolle spielen, nicht in dieser absoluten Form bestätigen. Eben der Umstand, dass es Nomafälle giebt, in welchen der von mir beschriebene Bacillus, oder eine Streptotricheae in eben jener Form im Nomagewebe wuchern kann, wie der fusiforme Bacillus, spricht entschieden gegen eine spezifisch-ätiologische Rolle des fusiformen Bacillus bei Noma.

3. Sekundäre Geschwürbildungen, namentlich auf syphilitischer Grundlage und nach Quecksilbervergiftungen. Gangränöse Abscesse. Nosokomialgangrän.

Löblowitz untersuchte 53 Fälle von Stomatitis mercurialis mit oder ohne Ulcerationen und fand in sechs Fällen in denselben Massen von fusiformen Bazillen, nachdem schon früher Lanz auf die großen Massen von Bakterien in den merkurialen Geschwüren aufmerksam gemacht hatte. Da die Spindelbazillen oft bei Zahnkaries vorkommen, ist es naheliegend, die Wucherung derselben bei Stomatitis mercurialis auf Zahnläsionen zurückzuführen. Andererseits glauben Lesser und Matzenauer, dass auch Noma häufig von merkurialer Stomatitis ausgeht, und dass die letztere die Eingangspforte für die Bakterien bilden könne. Róna bestätigt die Befunde von Löblowitz und behauptet, dass in jedem Falle von Stomatitis mercurialis fusiforme Bazillen vorhanden sind, besonders in der Tiefe sind dieselben oft in Reinkultur zu finden. In von mir untersuchten Fällen konnte ich dies bestätigen und habe auch in syphilitischen Rachengeschwüren Spindeln und Spirillen, sowie die Schaudinnsche Spirochaeta pallida gefunden (Taf. VI, Fig. 3*p*).

Aus diesen Befunden geht hervor, dass auch bei dieser entschieden toxischen Erkrankung, welche gewöhnlich von schadhaften Zähnen ausgeht, sobald putride und in die Tiefe greifende Veränderungen wuchern, namentlich in den tiefen Stellen zahlreiche Spindelbazillen auftreten, während hier Spirochäten gewöhnlich nicht zu finden sind. In den geschwellten Lymphdrüsen und in der Umgebung konstatierte Róna nur Streptokokken.

In zwei Fällen von Lungengangrän fand Róna ein ähnliches histologisches Bild wie bei der Spindelbazillenangina, und namentlich an der Grenze der nekrotischen Partien waren in einem Falle immense Massen von Spindelbazillen zu sehen. Allerdings stehen diese Befunde nicht mit den meinigen in Einklang, indem ich in zahlreichen gangränösen Lungenherden Spindelbazillen nicht entdecken konnte. Immerhin beweisen die obigen Untersuchungen, dass letztere Bazillen in den verschiedensten putriden und gangränösen Prozessen der Mund- und Rachen-

schleimhaut in ungeheuern Massen vorkommen können, und dass sie hier oft derart angeordnet sind, dass an ihrer Beteiligung an dem lokalen Krankheitsprozess nicht gezweifelt werden darf. Es ist sicher, dass die primäre Läsion bei merkurialer Stomatitis nicht von den Bazillen ausgeht, sondern eben von der Quecksilbervergiftung. Die hierdurch gesetzte Gewebsläsion bildet aber offenbar die Eingangspforte für die Spindelbazillen, welche im veränderten Gewebe Gelegenheit zu exzessiver Wucherung finden. Der so regelmäßige Befund der Bazillenmassen in der Tiefe und an der Wucherungsgrenze beweist ferner, dass die Bazillen auch hier infolge ihrer Wucherung die Eigenschaft erlangt haben, die Gewebszerstörung zu vergrößern, was auch daraus ersichtlich ist, dass eine zweckmäßige antiseptische Behandlung zugleich die Bazillen zerstört und das Fortschreiten der Nekrose aufhält. Demnach scheinen die fusiformen Bazillen hier nur die Rolle der sekundären Mischinfektion zu spielen.

4. Der bei Skorbut gefundene spindelförmige Bacillus.

(Nach meiner Publikation in d. Deutsch. med. Wochenschr., 1893, Nr. 43.)

Eben jene Schädlichkeiten, welche als die direkten Ursachen des Skorbuts betrachtet werden, sind sehr geeignet, als prädisponierende Momente und als Vehikel der lokalen Veränderungen zu dienen, während wir im übrigen bei Skorbut, sowie bei anderen Infektionskrankheiten eine allgemeine Disposition, eine Eingangspforte und Lokalisation unterscheiden können. Die Krankheit befällt geschwächte, schlecht genährte Individuen, oft in Form von Endemien oder selbst Epidemien, ferner werden Leute mit Störungen im Respirations- und Verdauungstractus, Verwundete, und zwar von der Wunde ausgehend, ergriffen, dann Hungernde, Rekonvaleszenten, Herz- und Augenkranke, mit tiefen Nervenstörungen behaftete, Wöchnerinnen u. s. w. In den meisten Fällen kommen zu diesen Zuständen eine schlechte, verdorbene Nahrung und Getränke mit reichlichen Keimen. Der Skorbut ist ein Krankheitskomplex, welcher nach der Art des Terrains wechselt, akut oder chronisch, febril oder apyretisch verläuft. Ich hatte vorausgesetzt, dass das Virus des Skorbuts in die Schleimhaut der Alveolarfortsätze der Kiefer eindringt, und dass von hier aus die Produkte desselben auf die Blutgefäße, namentlich gewisser Bezirke, einwirken, um auf diese Weise die Hämorrhagien und die übrigen Krankheitssymptome auszulösen.

Im Jahre 1893 hatte ich Gelegenheit, 16 skorbutkranke Soldaten im Jassyer Militärspital zu sehen und untersuchen zu dürfen, welche fast alle zu gleicher Zeit erkrankt waren und demselben Reiterregiment angehörten.

Zunächst wurden zwei Kranken kleine Stückchen vom Zahnfleischrande exstirpiert, welche Operation keine übermäßige Blutung zur Folge hatte. Zunächst wurde das Blut in diesen Fällen untersucht, und eine mäßige Verminderung der roten Blutkörperchen (etwa 3—4 Millionen) ohne Formveränderungen und mit mäßiger Leukocytose nachgewiesen. Die Gewebsstücke wurden teils frisch, teils in Alkohol gehärtet, untersucht.

Ferner wurden Sekrete, besonders aber Blut von den noch charakteristisch Erkrankten teils frisch, teils getrocknet untersucht und Tieren (Kaninchen, Hunde, weiße Mäuse, Meerschweinchen) unter die Haut, ins Peritoneum und in die Venen injiziert. Zwei derartige Versuche sind

positiv ausgefallen. Es wurde namentlich zwei Kaninchen ein gründlich gewaschenes und oberflächlich sterilisiertes, dann in einem sterilen Mörser verriebenes und in Bouillon aufgeschwemmtes Zahnfleischstückchen in die Blutbahn injiziert, worauf beide nach 6 und 8 Tagen unter geringem Fieber und ganz auffallenden Erscheinungen zu Grunde gingen. Eines der Tiere war ein schwangeres Weibchen, nach 5 Tagen entwickelten sich bei demselben ausgebreitete subkutane Hämorrhagien, welche die ganze linke Bauchseite einnahmen. Nach Eingehen des Tieres finden sich noch Ekchymosen in der Tiefe der Muskulatur, sowie an den serösen Häuten und der Leber. Besonders aber das Duodenum und größere Strecken der übrigen Darmteile sind in ihrer ganzen Ausdehnung hämorrhagisch infiltriert. Auch die Kaninchenföten zeigten punktförmige Hämorrhagien der Haut und der serösen Häute.

Ein anderes kleineres Kaninchen wurde subkutan mit derselben Emulsion infiziert und ging nach 6 Tagen mit disseminierten kleineren Hämorrhagien des Unterhautzellgewebes und der serösen Häute ein. — Die mit Blut und Urin infizierten Tiere blieben gesund.

Vom Blute der Kranken, namentlich von der serohämorrhagischen Flüssigkeit aus dem Kniegelenke, dann von den gründlich gewaschenen und oberflächlich sterilisierten Gewebsstückchen des Zahnfleisches wurden aus zwei Fällen zahlreiche Kulturversuche angestellt.

a) Histologischer Befund.

Zunächst war mir der histologische Befund in hohem Grade aufgefallen (Taf. VI, Fig. 4). Der Zahnfleischrand ist größtenteils vom Epithel entblößt und von einer mäßig dicken, blassen Schicht bedeckt, welche mikroskopisch an die Struktur einer Diphtheriemembran erinnert, mit wenigen fragmentierten Kernen, welche nach unten zu häufiger werden. Diese Schicht enthält oberflächlich verschiedene Bakterien und namentlich Spreptokokken. An der Grenze dieser Schicht gegen das tiefe Gewebe besteht nun eine ziemlich dicke Schicht von etwa 0,1 mm, aus einer glänzenden, scheinbar einförmigen Masse gebildet. Karmin oder Rubin oder nach Gram gefärbte Schnitte lassen keinerlei Struktur an derselben erkennen, während bei Färbung mit Löfflerblau diese Schicht tiefblau gefärbt erscheint und sich als ein eigentümlicher dichter Filz von etwas krummen, oft wellig gebogenen, langen, feinen, zugespitzten Bazillen erweist (Fig. 4 *b′*).

Diese Bazillenschicht ist mehrfach unterbrochen und setzt sich an den Grenzen des Substanzverlustes unterhalb des noch erhaltenen, verblassten Epithels in Form eigentümlicher garbenförmiger oder unregelmäßig verfilzter Kolonien mit bürsten- oder besenförmigem Rande fest. Von den kompakten Bakterienmassen reichen Büschel oder Züge von Bazillen in die Tiefe und an die Oberfläche und sind hier namentlich zum Teil körnig zerfallen. Unterhalb der Bazillenschicht besteht ein mäßig dichter Wall von Rundzellen, ein- oder mehrkernig, zum großen Teil mit fragmentierten Kernen. Unterhalb dieser Schicht erkennt man eine gelblich gefärbte Zone mit zerstreuten Bazillen *b″*. Weiter unten ist die Mucosa eigentümlich verändert, ödematös oder durch ein körniges Exsudat geschwellt, Bazillen frei, mit ganz eigentümlich geschwellten und proliferierten fixen, spindelförmigen Elementen mit retikuliertem und durch Methylenblau gut gefärbtem Protoplasma, welche Gefäße begleitend oder deren Wandungselemente bildend von der Oberfläche

aus in die Tiefe ziehen. In der Tiefe, in der Gegend der größeren Gefäße, deren Wandung ebenfalls aus großen Spindelzellen besteht, findet man bedeutende Erweiterung derselben (*vd*). Dieselben sind strotzend mit Blut gefüllt, denen verschiedene Zellenmassen und polynukleäre Leukocyten sowie Endothelien und Mastzellen reichlich beigemengt sind. Mastzellen finden sich hier auch reichlich im Gewebe, während die Bazilleninvasion nicht bis in diese Gegend gedrungen ist. In einem Falle ist die Bazilleninvasion mehr oberflächlich, und ist die Spindelzellenwucherung weniger ausgesprochen und mehr durch Endothelschwellung der Schleimhautgefäße ersetzt. Auch hier dringen die Bazillen nicht ins Innere der Blutgefäße ein.

Die mit den erwähnten hämorrhagischen Infiltrationen zu Grunde gegangenen Kaninchen wurden histologisch untersucht, wobei folgendes konstatiert werden konnte: Die subkutanen Hämorrhagien sitzen besonders in der Umgebung von Gefäßen, deren Wandung zellig geworden, aus großen Spindelzellen zusammengesetzt erscheint, ebenso finden sich Blutergüsse in der Umgebung von Schweißdrüsen, immer mit außerordentlicher Erweiterung und zelliger Umwandlung des Gefäßes selbst einsetzend. Die ausgetretenen Blutkörperchen selbst gequollen oder körnig zerfallen, die reichlich exsudierten Leukocyten zeigen immer hochgradig fragmentierte Kerne. Hier finden sich keinerlei Bakterien. In den kongestionierten oder hämorrhagischen Lungenanteilen sind die Kapillaren bedeutend erweitert und die Alveolen verengt. Dieselben enthalten oft rote Blutkörperchen, an anderen Stellen große Zellen mit gelblich gefärbtem Protoplasma, oft Blutkörperchen enthaltend, hier und da in Karyokinese. Manche derartige Zellen, namentlich mit unregelmäßigen Kernfiguren, enthalten die charakteristischen Bazillen, welche aber auch frei in den Alveolen angetroffen werden.

Die Milz zeigt bedeutende Wucherung der fixen Elemente in Form reichlicher Bündel von großen Spindelzellen, geschwellten Endothelien der Pulparäume, welche strotzend mit Blut gefüllt sind und mit großen gelbgefärbten, runden Pulpazellen. Namentlich in derartigen Räumen findet sich zum Teil körnig zerfallenes Blut, gemengt mit kleinen Bazillenhäufchen und einzelnen Bazillen. Außerdem aber erkennt man hier in Kapillaren eigentümliche Pfröpfe viel kürzerer und dickerer Bakterien, an den Enden stärker gefärbt, mit den Charakteren der Bazillen der Kaninchenseptikämie.

Die Leber zeigt bedeutende Erweiterung der Zentralvenen und Verblassung der Leberzellen in der Umgebung derselben. Die peripheren Anteile der Läppchen sind hingegen in Proliferation begriffen mit großen und reichlich chromatinhaltigen Kernen. Die Hämorrhagien gehen hier von dem interstitiellen Gewebe oder von peripheren Kapillaren aus. Während nun viele Kapillaren im Innern der Läppchen, namentlich an der inneren Grenze der Zone des proliferierten Lebergewebes, mit kurzen, an den Enden stärker gefärbten Bakterien erfüllt sind (Fig. 7 *m*), findet man die charakteristischen zugespitzten, welligen, feinen Bazillen am Rande der Hämorrhagien — welcher von gelockerten, aber sonst erhaltenen Leberzellen gebildet ist — namentlich an Stellen, wo die Blutkörperchen körnig zerfallen. Die Blutkörperchen sind hier blasser und oft gequollen (Fig. 7 *b*).

In den Nieren erkennt man blasse Stellen, an welchen die gewundenen Kanälchen erweitert, von kernlosen gelblichen, geschwellten Epi-

thelien angefüllt sind. Manche Kanälchen enthalten Cylinder. Die Glomeruli zeigen eigentümliche Verdickung der einförmig gelblichen Gefäßwandung. Die Kapillaren enthalten hie und da feingranulierte mit Safranin-Braun gefärbte, nicht aus Bakterien bestehende Pfröpfe.

b) Die Spindelbazillen bei Skorbut.

Die Bazillen aus dem Zahnfleische (Taf. VI, Fig. 2) und aus den Geweben der Kaninchen sind länglich, etwas gekrümmt, an den Enden zugespitzt, etwa 0,3 μ in Schnitten und etwa 0,6 in Ausstrichpräparaten breit und etwa 3—8 μ lang, doch findet man häufig längere Stäbchen und selbst wellige Fäden von verschiedener Länge. Die Bazillen sind also etwas dünner und bedeutend länger als etwa die Cholerabazillen und zeigen große Verschiedenheiten der Länge und selbst der Dicke. Schon vom Beginne der Entwicklung erkennen wir an denselben die Tendenz, die von mir beschriebenen metachromatischen Körperchen zu bilden, welche, durch Methylenblau dunkelviolett gefärbt und die Stäbchen oft an Dicke übertreffend, sehr auffällig sind. Dieselben sind entweder rund oder kolbenförmig, endständig oder in regelmäßigen Abständen, namentlich an den Teilungsgrenzen der Stäbchen gelegen. Die Bazillen färben sich schwach mit Rubin und bleiben nach Gram ungefärbt.

Die mit denselben angestellten Kulturversuche boten anfangs große Schwierigkeiten, indem ein Streptococcus, welcher an der Oberfläche des Zahnfleisches manchmal recht reichlich angetroffen wird und an den Geschwürchen hie und da bis in die Zone der Bazillen eindringt, sich auf allen verwendeten Nährböden übermäßig entwickelte. Dennoch konnte man schon vom Anfang an in den mikroskopischen Präparaten kleine Gruppen des so charakteristischen Bacillus neben den Streptokokken nachweisen. In den Isolierungsversuchen — namentlich auf Agarplatten — nachdem auf Gelatine bei Zimmertemperatur weder der Bacillus noch der Streptococcus wuchs, fanden wir immer reichliche Streptokokkenkolonien, zwischen welchen aber mittels Lupe einige etwas größere, mehr gelbliche Kolonien auffielen, welche innig gemengt mit Streptokokkenkulturen, doch mikroskopisch als aus den charakteristischen Bazillen bestehend erkannt wurden (Taf. VI, Fig. 5 *sc*). Obwohl wir aber mit aller Genauigkeit nur diese größeren Kolonien abimpften, entwickelte sich anfangs entweder nichts oder aber reichliche Streptokokken mit wenigen Bazillenkolonien. Oft überimpften wir auf die Agar-Glycerinplatte eine Oese voll Bazillenkultur, woraus sich dann entweder nichts oder zahllose Streptokokkenkolonien und einige wenige Bazillenkolonien entwickelten.

Hieraus ersahen wir nun, dass zunächst die Streptokokken den Nährboden für die Bazillen vorzubereiten vermögen, und dass die Bazillen bald absterben, so dass nach wenigen Tagen nur wenige Exemplare entwicklungsfähig und kolonienbildend bleiben. In der That erreichten wir unser Ziel, indem wir ganz frische Kulturen auf Agarglycerin übertrugen, welches zur Kultur des Streptococcus gedient hatte und von neuem sterilisiert worden war. Nun entwickelten sich die Kolonien des Bacillus kaum sichtbar nach 24 Stunden und nach 4 Tagen kaum die Größe eines Hanfkornes erreichend, sehr erhaben, gelblich durchscheinend, von dickteigiger Konsistenz, konvex, scharf umschrieben, feinkörnig, und an der Oberfläche mehrere kleine, scharf umschriebene, etwas körnige, rundliche Auflagerungen von etwa 0,1—0,3 mm Durchmesser

bildend (Taf. VI, Fig. 6 *sc*). Die Kolonien sind nun von jenen des Streptococcus durch ihre gelbliche Farbe, durch die Eigentümlichkeiten der Streptokokkenkolonien leicht zu unterscheiden, indem diese feinzackig begrenzt, von einem niederen Walle umgeben erscheinen, die peripheren Anteile der Streptokokkenkulturen sind weißlich, kaum gelblich, großkörnig, und nur in der Mitte erhebt sich ein ziemlich steiler Kegel, welcher bei geringer Vergrößerung gelblich erscheint (Taf. VI, Fig. 6 *st*). In den 24 stündigen Kulturen erscheinen die Bazillen kurz, fast als Diplokokken imponierend, aber schon erkennt man an denselben die metachromatischen Verdickungen (Fig. 6 *a*). Eine viertägige Kultur entspricht beiläufig dem Aussehen der Bazillenkolonien im Gewebe (Fig. 6 *b*).

Die Bazillen wachsen nicht, oder ganz schwach, bei 22°, sie bilden in Bouillon eine geringe Trübung und am Grunde wenig grobflockiges, undurchsichtiges, gelbliches Sediment. In hohem, zuckerhaltigem Nähragar entwickeln sich die Bazillen fast nur oberflächlich, so dass auch durch dieses Verhalten dieselben von den mehr anaeroben Streptokokken getrennt werden konnten.

c) Tierversuche.

Die direkten Tierversuche waren, wie wir gesehen haben, insofern positiv ausgefallen, als in einigen Fällen die Emulsion der Bazillen nach 6—8 Tagen den Tod unter ausgebreiteten Hämorrhagien erzeugt hatte. Der Kadaver der Tiere enthielt aber neben dem charakteristischen und wahrscheinlich die großen Hämorrhagien erzeugenden Bacillus noch einen anderen, welcher jenem der Kaninchenseptikämie ähnlich ist und sich künstlichen Nährböden sowie Farbstoffen gegenüber wie dieser verhält. Kaninchen und Mäuse, welche nun mit den Organen der beiden Kaninchen geimpft wurden, starben nach 1—3 Tagen unter allen Erscheinungen der Kaninchenseptikämie, und in diesen Organen wurde nur dieser Mikrobe gefunden. Auch die aus den Tieren gewonnenen Kulturen bestanden scheinbar bloß aus diesen leicht kultivierbaren Bakterien.

Wir müssen infolgedessen darauf verzichten, direkt vom Menschen die Krankheit in mehreren Tiergenerationen fortzuzüchten, und mussten befürchten, dass der so schwierig kultivierbare Bacillus mit seiner Lebensfähigkeit auch die Eigenschaft einbüßen werde, bei Tieren charakteristische Krankheitssymptome zu erzeugen. Allerdings sprachen die beiden gelungenen Tierversuche für die Hämorrhagien erzeugende Wirkung des Bacillus, doch war es wünschenswert, die reine Wirkung des Bacillus zu beobachten.

Es wurden deshalb Kaninchen und Meerschweinchen mit Reinkulturen des Bacillus geimpft.

Wir erhielten zwar keine ausgebreiteten Ekchymosen mehr, immerhin aber zeigten mehrere Tiere, welche oft 6—10 Tage nach der Injektion größerer Dosen (5—10 g) von Bouillonkulturen eingingen, und ebenso jene, welche 5—7 Tage nach der Injektion getötet wurden, disseminierte Hämorrhagien im Unterzellgewebe und an den serösen Häuten. Gewöhnlich entwickelt sich an der Injektionsstelle ein von hämorrhagischem Oedem umgebener Abscess, in welchem aber gewöhnlich weder die Bazillen noch andere Bakterien nachweisbar sind. Tiere, namentlich Hunde und Kaninchen, welche 2—4 Tage hungerten und hierauf mit 3—10 g im Peritoneum oder unter die Haut injiziert wurden, gehen

häufiger zu Grunde, namentlich 8—10 Tage nach der Injektion, öfters ohne nennenswerte Organveränderungen und ohne Verbreitung der Bazillen im Organismus, in anderen Fällen mit Abscessen und Hämorrhagien, selten mit Verbreitung der Bazillen in den Organen, namentlich in den hämorrhagischen Stellen. Während die Inokulation des neben dem Bacillus vorhandenen Streptococcus ohne Erfolg blieb, war die Einverleibung desselben im Verein mit dem Bacillus in der Regel von einer tödlichen hämorrhagischen Infektion gefolgt. Schleimhautveränderungen an den Zahnfleischrändern konnten bisher bei Hunden und Kaninchen nicht experimentell hervorgerufen werden.

Offenbar ist der Bacillus den Krankheitserscheinungen entsprechend nicht sehr resistent und schwer zu züchten. Derselbe erzeugt zweifellos nekrotische Substanzverluste des Zahnfleischrandes und von hier ausgehend eine ganz eigentümliche Proliferation der fixen Elemente und namentlich der Gefäßwände, ohne in unmittelbare Berührung mit denselben zu kommen. In der That wurde aus dem Blute der Kranken weder der Bacillus gezüchtet, noch durch dasselbe eine Erkrankung von Tieren hervorgebracht, so dass es scheint, dass, wie bei der Diphtherie und dem Tetanus, der in so großen Massen im Zahnfleisch vorhandene Bacillus durch chemische Produkte die Allgemeinerkrankung erzeugte, welche, wie wir dies an den Tierversuchen gesehen haben, wesentlich in einer Schädigung der Gefäßwände besteht, welche undicht und zu reger Proliferation angeregt werden. Zugleich kann die Zerstörung roter und weißer Blutkörperchen, welche sowohl beim Menschen als auch beim Tier angetroffen wurde, durch die Giftwirkung des Bacillus erklärt werden.

Ich glaube, dass wir es hier mit einem Bacillus zu thun haben, welcher auch sonst die Mundhöhle bewohnt. In der That konnte ich analoge Bazillen öfters im Zahnbelag nachweisen. Es wäre nun möglich, dass bei herabgekommenen und namentlich einseitig genährten Individuen zunächst die Widerstandsfähigkeit des Organismus in einer Weise geschwächt und die Organsäfte in einer Weise verändert werden, welche dem Bacillus unter Mitwirkung eines Streptococcus günstige Vegetationsbedingungen schaffen.

Wir sehen demnach, dass ich im Jahre 1893 einen spindelförmigen Bacillus in dem nekrotischen Anteil der Alveolarschleimhaut gefunden hatte, welcher viele Aehnlichkeit mit dem später beschriebenen Anginabacillus besitzt und vielleicht selbst mit demselben identifiziert werden kann. Allerdings konnte ich denselben züchten, was Vincent anfangs nicht gelungen war. Auch konnte ich bei Tieren Abscesse und manchmal auch Hämorrhagien erzeugen. Abscesse wurden übrigens später auch von Vincent mittels der spindelförmigen Bazillen hervorgerufen. Dieser Autor meint aber dennoch, dass der von mir bei Skorbut beschriebene Bacillus von dem bei Angina gefundenen getrennt werden müsse, erstens nachdem die Anginaspindeln immer als Spindeln wachsen, während ich in frischen Kulturen auch Kurzstäbchen zeichne. Dieser Einwand ist aber gänzlich unberechtigt, indem die Skorbutspindeln nur in gewissen Kulturen, welche ja Vincent nicht kannte, diplobakterienähnlich erscheinen. Nach Vincent soll der Anginabacillus nie gekrümmt und wellig erscheinen, während nicht nur ich selbst, sondern auch andere Autoren das Gegenteil feststellen und photographieren konnten. Ferner soll der Anginabacillus sich mit Löfflerschem Blau nur schwach färben. Doch ist auch dies eine bloß relative Eigenschaft, indem jeder Baktereologe weiß, dass die Färbung mit Methylenblau von verschiedenen Umständen und

namentlich von den verschiedenen Bereitungsweisen und Marken des Farbstoffes abhängt, so dass auf diese Eigenschaft keine Unterscheidung der Bazillen gegründet werden darf. Was die biologischen Eigenschaften betrifft, so meint Vincent, dass die bei Skorbut gefundenen Spindeln relativ leicht zu züchten waren, was durchaus nicht der Fall ist, wie wir dies speziell betont haben. So hat sich Vincent selbst überzeugt, dass die Anginaspindeln sich auch auf Agar züchten lassen. Dass es Vincent nicht gelungen war, ihn auf Glycerinagar zu züchten, hängt wohl damit zusammen, dass er das Agar gewöhnlich mit Bouillon bereitet, während wir dasselbe mittels Streptokokken vorbereiten und in der Regel mit Ascitesflüssigkeit darstellen. Der Umstand, dass die Anginaspindel bei Tieren bloß Abscesse und nicht hämorrhagische Septikämien verursachen, hängt wohl damit zusammen, dass in unserem Falle der Bacillus mit Streptokokken assoziiert war, welche wohl die größere Ausbreitung der Abscesse, sowie Hämorrhagien hervorbringen konnten. In einem Falle war kombinierte Infektion mit Kaninchenseptikämie und Spindeln aufgetreten. Es scheint in der That, dass es sich bei Skorbut als um eine Association von Spirochäten und Spindeln, weniger um eine solche von Streptokokken und Spindeln handelt. In der That zeigen Tiere, welche mit Reinkulturen geimpft wurden, keine ausgebreiteten Ekchymosen, sondern bloß manchmal Abscesse mit mehr oder minder ausgebreiteten Hämorrhagien. Vor kurzem habe ich hier in Bukarest einen Fall von Spindelangina bei einem 8jährigen Knaben gesehen, bei welchem sich dieselbe mit skorbutähnlichen Erscheinungen und ausgebreiteten Hämorrhagien namentlich an den unteren Extremitäten kombinierte und in welcher in der Mundhöhle, besonders in den Geschwüren, Spindeln und Streptokokken in großen Massen gefunden wurden. Irgend etwas Bestimmtes über die ätiologische Bedeutung der Spindeln für den Skorbut lässt sich demnach vorläufig nicht sagen.

5. Spindelbazillen bei eitrigen Prozessen.

Wir haben schon im Jahre 1893 nachgewiesen, dass die bei Skorbut gefundenen Spindelbazillen bei Tieren akute eitrige Prozesse, namentlich Abscesse, verursachen können, in welchen aber nicht immer Bazillen nachgewiesen werden können. Schon früher hatten Verneuil und Clado übrigens Spindelbazillen, wie wir gesehen haben, in lokalen Abscessen, welche von der Mundhöhle aus infiziert worden waren, gefunden. Auch Vincent konstatiert, dass Abscesse in der Nachbarschaft des Digestionstractus unter dem Einflusse von Spirillen und Spindelbazillen, also von »Fusospirillen«, wie sich dieser Autor wohl nicht ganz korrekt ausdrückt, entwickeln können. Dieselben sind entweder allein oder mit Anaeroben gemischt. Besonders in Zahnabscessen konnte Vincent unter 17 Fällen siebenmal die »Fusospirillen« finden, namentlich dann, wenn der Eiter fötid war. Auch in Sinuseiterungen und selbst in Eiterung bei Appendicitis konnte dieser Autor in 11 unter 19 Fällen Spindeln finden, welchen aber hier offenbar nur eine akzessorische Rolle zukommt. Ebenso fand er einen Spindelbacillus in Reinkultur in einer eitrigen Periostitis der Tibia, in der Nachbarschaft einer durch »Fusospirillen« infizierten Wunde. Ferner wurde eine Symbiose der beiden Mikroben zugleich mit anderen Bakterien im Eiter eines fötiden Prozesses des Schenkels bei einem Kranken gefunden, welcher eine traumatische, durch Erde

infizierte Verletzung dieser Gegend erlitten hatte. Es scheint, dass sich diese Bazillen gern an vor Luftzufuhr geschützten Stellen entwickeln. Nach meinen Untersuchungen, sowie nach VINCENT, kann man durch Vorbereitung von Tieren durch Inanition oder durch chemische oder bakterielle Irritationen mittels des Spindelbacillus bei Skorbut, bei Hospitalbrand oder bei Angina ausgebreitete Eiterungen und pseudomembranöse, putride Geschwüre erzeugen, in welchen ungeheure Mengen von Spindelbazillen gefunden werden. VINCENT meint, dass diese pathogene Wirkung als eine »fusospirilläre« Infektion zu betrachten sei, während in meinen Fällen selten Reinkulturen des Bacillus, besonders aber Associationen mit Streptokokken oder Bazillen der Kaninchenseptikämie Abscesse und Hämorrhagien verursachten.

6. Durch einen anderen Spindelbacillus erzeugte akute septisch-pyämische und hämorrhagische Prozesse.

Von diesen Fällen sind gänzlich verschieden jene akuten allgemeinen Infektionen mittels Spindelbazillen, welche ich im Jahre 1889 beschrieben hatte.

In einem Falle handelt es sich um ein 5 Tage nach der Geburt unter septischen Erscheinungen verstorbenes Kind, dessen Organe zum Teile 1 Stunde nach dem Tode untersucht wurden. Die am 16. März 1886 erfolgte Sektion ergab: Schmutzige Verfärbung und entzündliches Oedem des Nabelschnurstumpfes, akute Arteriitis mit eitrig zerfallendem, bräunlich verfärbtem Thrombus, welcher sich in die Baucharterien fortsetzt. Hämorrhagische Infarcte in der Milz und in den Lungen, hier und da mit beginnendem eitrigen Zerfall, lobuläre Katarrhalpneumonie, dünne, frische Pseudomembranen an der Pleura visceralis. Ekchymosen und kleine Hämorrhagien an den serösen Häuten. In Deckglaspräparaten wurden im Blute und in allen Organen, besonders zahlreich in den entzündeten Organen, kurze steife, zugespitzte Bazillen von 0,3 μ Dicke gefunden. Dieselben färben sich gut mit Anilinfarben. Aus allen Organen wurden zusammen 21 Kulturgläser auf die angegebene Weise besät, indem namentlich aus den entzündeten Stellen mittels Platinnadel je 12 Striche angelegt wurden. In den ersten zwei Strichen entwickelten sich außer dem erwähnten Bacillus noch spärliche Kolonien des bekannten Streptococcus, während in allen übrigen (verdünnteren) Kulturen, sowie in allen Kulturen aus scheinbar unveränderten Organen nur zahllose Kolonien des erwähnten Bacillus aufgingen.

Diesem Resultate entsprach die histologische Untersuchung der Organe nicht vollständig.

Während in scheinbar normalen Organen hier und da im Blute im Innern von Leukocyten die erwähnten Bazillen, oft dichte Gruppen bildend, gefunden wurden, während andere Bakterien fehlten, waren in den vereiternden Lungenknoten neben den nicht nur in Gefäßen, sondern auch im Innern der Alveolen vorhandenen bazillenhaltigen polynukleären Leukocyten auch Kokken, offenbar Streptokokken, gewöhnlich kurze Ketten bildend, vorhanden.

Nirgends finden sich die Bazillen frei, wohl aber konnte ich dieselben in den Alveolen der pneumonischen Herde, auch in Zellen finden, welche, an der Wandung gelagert, zweifellos als geschwellte Alveolarepithelien angesprochen werden müssen. Im Innern der kleinen Blut-

gefäße bilden die bazillenhaltigen Zellen oft Gruppen, sind, an der Wand gelagert, oft geschwellt, oft ist der Kern derselben nicht mehr zu erkennen, und ähnelt der Befund auffallend jenem bei Mäuseseptikämie. Bei genauer Betrachtung kann man aber konstatieren, dass in der Regel weniger Bazillen in den Zellen liegen, und sind dieselben durch ihre eigentümliche zugespitzte Form, durch die größere Dicke, durch die Gegenwart ungefärbter Stellen in der Mitte leicht von jenen der Mäuseseptikämie zu unterscheiden. Noch deutlicher wird die gesonderte Stellung der Bakterien, wenn wir dieselben in ihrem Verhalten verschiedenen Nährmedien, sowie verschiedenen Tiergattungen gegenüber betrachten.

Auf Gelatine verimpft, bleibt das Nährsubstrat gewöhnlich steril, während manchmal in der Tiefe des Impfstiches längs desselben weißliche, punktförmige Kolonien auftreten. Auf Agar-Agar wächst der Bacillus weniger deutlich, doch im wesentlichen so wie auf Blutserum.

Am besten und schnellsten wächst der Bacillus auf Blutserum bei Körpertemperatur. Derselbe bildet auf dieser Nährsubstanz kleine oberflächliche, flache, scheibenförmige, glänzende, durchscheinende, untereinander verschmelzende Flecken, welche später mehr erhaben und gelblich gefärbt erscheinen. Solche Kulturen wurden unmittelbar aus den Organen rein erhalten, namentlich aus dem Nabelschnurstumpf, aus dem Pericardium, aus dem Blute, aus den Pseudomembranen der Pleura, aus der katarrhalisch entzündeten Lunge und aus der Milz. Spuren einer Reinkultur unter die Haut einer weißen Maus und in die Jugularis eines Kaninchens infiziert, verursachen den Tod des letzteren nach 7 Tagen unter Fieber. In den inneren Organen fanden sich Hyperämie und hier und da Ekchymosen. Aus dem Blute des Tieres wurde ein Kaninchen mittels Platinöse unter die Haut und ein anderes in die Conjunctiva geimpft. An der Impfstelle des ersteren und in der Umgebung entwickelt sich bedeutende Rötung und Schwellung, und das Kaninchen ging nach 6 Tagen unter Fiebererscheinungen und eigentümlichen krampfhaften, nervösen Zuckungen der Extremitäten zu Grunde. Die inneren Organe zeigen geringe Veränderungen wie im ersten Falle. Bei dem in die Conjunctiva geimpften Kaninchen trat bedeutende Schwellung der Conjunctiva und der Lider auf, doch erholte sich das Kaninchen. In den Organen des gestorbenen Kaninchens fanden sich die Bazillen und konnten leicht weiter gezüchtet werden.

Aus einer von hier stammenden Reinkultur wurde ein Meerschweinchen in der Schenkelbeuge mittels Platinöse geimpft und zu gleicher Zeit eine Maus an der Schwanzwurzel. So wie die aus den Organen geimpfte Maus, blieb auch diese gesund, während das Meerschweinchen nach 2 Tagen unter Fieber und allmählich zunehmender Schwäche zu Grunde ging. An der Impfstelle fand sich Oedem und einige Ekchymosen, in den inneren Organen war Hyperämie und geringe Milzschwellung zu erkennen. In den aus den Organen beschickten Nährsubstanzen fanden sich die charakteristischen Bazillen, doch neben denselben einige Kolonien des Streptococcus.

Wir stehen demnach hier wieder einem für Tiere, namentlich für Kaninchen und Meerschweinchen, pathogenen Bacillus gegenüber, welcher bisher nicht beschrieben war. Derselbe ähnelt einigermaßen dem lanzettförmigen Kapselcoccus der Pneumonie, ist aber viel schlanker und dünner, besitzt keine Kapsel und bildet auf Nährsubstanzen flache, glänzende Ueberzüge. Auch vom Bacillus der Mäuseseptikämie unter-

scheidet sich derselbe, wie wir gesehen, ganz wesentlich. Der Bacillus verlor während 2 Monaten nichts von seiner Pathogenität, war aber bald nachher auf verschiedenen Nährböden abgestorben und nicht mehr auf Tiere übertragbar. Derselbe bildet demnach wahrscheinlich keine Sporen.

Offenbar handelt es sich hier um die Infektion der Nabelwunde und um eine von hier ausgehende, durch den Spindelbacillus verursachte Infektion.

Dieser Bacillus zeigt unzweifelhaft viele Analogien mit den Anginaspindeln. Derselbe erscheint aber etwas dünner. Er wächst auf Blutserum bei Körpertemperatur ziemlich langsam ist für Mäuse nicht pathogen und verursacht bei Kaninchen Fieber, Purpura, nervöse Erscheinungen und den Tod nach etwa 1 Woche. Besonders erscheint der Bacillus für Meerschweinchen pathogen. Sowohl bei Menschen wie bei Tieren findet sich derselbe nicht frei, sondern im Innern von Zellen, namentlich von Leukocyten. Derselbe war in der Leber mit wenigen Streptokokken vermengt, während aus allen anderen Organen nur zahllose Kolonien bloß dieses Bacillus herangezüchtet wurden. Es handelte sich offenbar um eine verschiedene Art von Spindelbazillen, welche sich durch eine eigentümliche Pathogenese auszeichnen.

Litteratur.

ABEL, Zur Bakteriologie der Stomatitis ulcerosa. Zentralbl. f. Bakt., 1898.

BABES, Septische Processe d. Kindesalters. Veit & Comp., Leipzig, 1889. — Ders., Ueber einen die Gingivitis und Hämorrhagien verursachenden Bacillus bei Skorbut. Deutsche med. Wochenschr., 1893, Nr. 43 und Arch. de méd. exp. 1. Sept. 1893.

BABES & ZAMBILOVICI, Recherches sur le Noma. Annales de l'Institut de path. et de bact., Bucarest, 1892/93. vol. 5.

BARTHEZ & SONNÉ (s. RÓNA), Arch. f. Dermatologie u. Syphilis, 1905, Nr. 172.

BERNHEIM, Ueber einen bakteriologischen Befund bei Stomatitis ulcerosa. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23.

BERNHEIM & POSPICHILL, Zur Klinik und Bacteriologie der Stomatitis ulcerosa. Jahrb. f. Kinderheilk., 1898, Bd. 45.

BLUMER & MAC FARLANE, An Epidemie of Noma. American Journal of medical sciences, 1901, Bd. 122.

CORNIL & BABES, Les Bactéries. Alcan, Paris, 1885, 1887, 1890.

DOPTER, Angine à bacilles de Vincent. La Presse médicale, 1898.

ELDERS (s. RÓNA l. c.).

ELLERMANN, Ueber die Kultur der fusiformen Bacillen. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 37. — Ders., Einige Fälle von bakterieller Nekrose beim Menschen. Centralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 38.

FRÜHWALD, Jahrb. f. Kinderheilk., 1889, Bd. 29, S. 200.

LÄMMERHIRT, Zur Kasuistik der Angina Vincenti. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 25, S. 442.

LANZ, Klinische und experimentelle Beiträge zur Pathologie der mercuriellen Stomatitis und Salivation. Berlin, 1897.

LEINER, Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 28.

LEMOINE, Angine ulcero-membraneuse à bacilles fusiformes et spirilles. Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 1898.

LESSER (s. MATZENAUER l. c.).

LICHTWITZ & SABRAZÈS, Bacilles fusiformes de Vincent dans un cas d'amygdalite ulcéreuse et dans deux cas de suppuration péribuccale. Archives internationales de Laryngologie, 1899, No. 3.

LÖBLOWITZ, Stomatitis mercurialis. Wiener med. Wochenschr., 1902. — Ders., Ueber Stomatitis ulcerosa. Wiener med. Wochenschr., 1902, Nr. 2265.

MATZENAUER, Zur Kenntnis der Aetiologie des Hospitalbrandes. IV. Internationaler Kongress d. Dermatol., Paris, 1900. — Ders., Arch. f. Dermat., 1901, Bd. IV.

NICOLLE, Angine ulcero-membraneuse à bacilles fusiformes et spirilles. Archives provinciales de médecine, 1899, p. 264 et Normandie médicale, 1899, 1er juillet.

Niclot & Marotte, L'angine de Vincent. Révue de médecine, 1901, p. 317.
Passini, Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 28.
Perthes, Ueber Noma und ihren Erreger. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 59, S. 111.
Plaut, Studien zur bacteriellen Diagnostik d. Diphtherie u. d. Anginen. Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 49.
v. Ranke, Altes und Neues zur pathologischen Anatomie des nomatösen Brandes. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 1.
Raoult & Thiry, Des amygdalites ulceromembraneuses avec spirilles et bacilles fusiformes de Vincent. Revue de laryngologie, 1898, Nr. 30.
Róna, Nosocomialgangrän. Arch. f. Derm. u. Syph., 1904, Bd. 71 u. 1905, Bd. 74.
Salomon, Bakteriologische Befunde bei Stomatitis u. Tonsillitis ulcerosa. Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 19. — Ders., Weitere Mitteilungen über Spirochätenbazillenangina. Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 34.
Seifert (s. v. Ranke), Münch. med. Wochenschr., 1903, Bd. 6.
de Stoecklin, Recherches sur la présence et le rôle de bacilles fusiformes de Vincent dans les angines banales et spécifiques. Arch. de méd. experim., 1900, 1er mai. — Ders., Contribution à l'étiologie des angines ulceromembraneuses. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, I. T.
Stooss, M., Zur Aetiologie und Pathologie der Anginen, der Stomatitis aphthosa und des Soores. Mitteil. aus Kliniken u. med. Inst. d. Schweiz.
Uffenheimer, Angina ulceroso membranosa. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 28.
Vincent, Sur l'étiologie et sur les lésions anatomo-pathologiques de la Pourriture d'hôpital. Annales de l'institut Pasteur, 1896. — Ders., Sur une forme particulière d'angine diphthéroide (angine à bac. fusiforme). Bull. et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 1898, 11 mars. — Ders., Recherches bactériologiques sur l'angine a bacilles fusiformes. Annales de l'institut Pasteur, 1899. — Ders., La symbiose fusospirillaire ses diverses déterminations pathologiques. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie. 1905, Mai. (Diese Arbeit enthält ziemlich vollständige Litteraturangaben über die Anginaspindeln.)

Erklärung der Tafel VI. Spindelförmige Bazillen.

Fig. 1. Spindelangina mittels polychrom. Methylenblau intensiv gefärbt. Vergr. 800. *sb* Spindelbazillen; *sp* Spirochäten.

Fig. 2. Skorbut, Spindelbazillen mit alk. Methylenblau konz. gefärbt. Vergrößerung 700. 1. kurze Formen; 2. Teilung; 3. gebogene Formen mit hellen Stellen; 4. mehr gerade Formen mit metachromatischen Körperchen. (Aus Arch. de méd. exp., 1. Sept. 1893.)

Fig. 3. Syphilitisches Geschwür der Tonsille mittels Romanowsky intensiv gefärbt. Vergr. 1500. *Sb* Spindelbazillen ziemlich homogen gefärbt; *p* Spirochaete pallida mit Geißel; *p'* blasse Spirochäten, welche nicht für Syphilis charakteristisch sind; *r* stärker gefärbte dickere Spirochäten.

Fig. 4. Skorbutgeschwür des Zahnfleischrandes, Methylenblau-Löffler konz. Vergr. etwa 400. (So wie die übrigen Figuren aus Arch. de méd. exp., 1. Sept. 1893.) *sc* Stratum corn.; *m* nekrotische Malpighische Schicht; *c* oberflächliches Granulationsgewebe der Mucosa; *u* Geschwür; *b* die oberflächlichen granulierten Spindelbazillen; *m* dieselbe bedeckende Pseudomembran; *b'* Bazillenschicht; *c* Bazillenkolonien unterhalb der noch nicht ulcerierten Schleimhaut; *c'* Granulationsgewebe unterhalb der Bazillenschicht; *b''* gelblich gefärbte (infiltrierte) tiefe Schicht mit isolierten Bazillen; *cf* Spindelzellen mit retikuliertem, blaugefärbtem Protoplasma; *vd* erweiterte, zum Teil undichte Gefäße; *p* Gefäß, zahlreiche Zellen, auch Mastzellen und geschwellte Endothelien enthaltend; *vp* Gefäß mit zellig entarteter undichter Gefäßwand mit Karyokinesen und Blutaustritt.

Fig. 5. Kultur der Spindelbazillen bei Skorbut auf Glycerin-Agar. *st* Streptokokken; *sc* Kolonien der Spindelbazillen.

Fig. 6. Kultur der Spindelbazillen bei Skorbut. (Aus Arch. de méd. exp., 1. Sept. 1893.) *sc* Kolonien der Spindelbazillen bei geringer Vergrößerung; *st* Kolonien des Streptococcus; *a* frische Kultur mittels Methylenblau gefärbt; *b* ältere Kultur.

Fig. 7. Durch Spindelbazillen und Kaninchenseptikämie infiziertes Kaninchen. Leber mittels Löfflers intens. Methylenblau gefärbt, etwa 400fache Vergrößerung. *C* erweiterte Zentralvene; *p* Leberzellenbalken; *m* Septikämiebazillen in Leberkapillaren; *h* hämorrhagischer Herd mit Spindelbazillen, von entzündlicher Zone umgeben.

7

VII.

Ueber Bakterienhämotoxine (Lysine) und Antihämotoxine.

Von

Dr. Ernst Přibram

in Wien.

Einleitung.

Wenn im folgenden die wichtigsten Erscheinungen zusammengefasst werden sollen, welche durch Bakterien an roten Blutkörperchen hervorgerufen werden, so sei dies damit begründet, dass die einzige Zusammenstellung über dieses Thema in der Abhandlung »Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre« von H. SACHS[66] nur eine gedrängte Uebersicht über die Litteratur enthält. In dem »Handbuch der pathogenen Mikroorganismen« von KOLLE und WASSERMANN hat dieses auch für den Kliniker nicht unwichtige Kapitel keine selbständige Bearbeitung erfahren. Ausführlicher ist der Gegenstand bei OPPENHEIMER (»die Fermente und ihre Wirkungen«, Leipzig 1903) behandelt.

Die Untersuchungen über die Veränderungen, welche die roten Blutkörperchen erleiden, wenn man sie der Einwirkung der Mikroorganismen oder ihrer Sekretionsprodukte überlässt, liefern vor allem dem Biologen wertvolles Material. Die roten Blutkörperchen sind ein äußerst feines Reagens, da wir den Moment ihrer Zerstörung wahrzunehmen im stande sind, und die allmählich erfolgende Schädigung der einzelnen Elemente eines Bluttropfens giebt auch einen empfindlichen Gradmesser für die Aktivität des schädigenden Agens ab (MADSEN[8]).

Die klinische Bedeutung der bakteriellen Schädigung der roten Blutkörperchen ist vielleicht gerade in den letzten Jahren gegenüber der wichtigen Rolle, welche das Serum in der Immunitätslehre spielt, bedeutend in den Hintergrund getreten. Hier sei vor allem darauf hingewiesen, dass fast alle Infektionskrankheiten mit konsekutiven anämischen Zuständen einherzugehen pflegen, die auf den Untergang roter Blutkörperchen schließen lassen. Diese lässt sich durch zwei Thatsachen erklären, welche die bakteriologische Forschung zu Tage gefördert hat: 1. die Auflösung der roten Blutkörperchen durch Bakterien und ihre Gifte, 2. die Zerstörung derselben durch die in den Organen (Milz) Infektionskranker gebildeten Autohämolysine (CASAGRANDI). Manchesmal, wie beim Tetanus, fehlt allerdings jeder klinische Anhaltspunkt für das Bestehen einer Hämolyse.

Es sollen zunächst nach einem kurzen geschichtlichen Ueberblick im allgemeinen Teile die Vorstellungen besprochen werden, welche derzeit über den chemischen und physikalischen Vorgang bei der Hämolyse vorherrschen. Dabei ergab sich die Notwendigkeit, bei der geringen Zahl von Untersuchungen, welche sich auf die Bakterienhämolysine erstrecken, die für die Hämolysine des Blutserums gewonnenen Erfahrungen auf die Bakterienhämolysine anzuwenden. Um zu sehen, inwieweit dies berechtigt sei, mussten hier einige Untersuchungen vorgenommen werden*). Dann folgt die Besprechung der Wirkungsweise der Bakterienhämolysine in vitro, sowie ihre Wirkung im Tierkörper, schließlich ihre Neutralisierung durch Antihämolysine in vitro und in vivo.

Im speziellen Teile soll eine Zusammenfassung der bisherigen Litteratur über die hämolytischen Eigenschaften der einzelnen Bakterienarten gegeben werden.

Ein weiterer Abschnitt handelt dann von den Veränderungen, welche die roten Blutkörperchen durch Mikroorganismen erleiden, bei welchen es bisher nicht gelungen ist, das schädigende Agens (Hämolysin) zu isolieren. Die diesbezüglichen Untersuchungen auf Blutagar von Eijkmann, Schottmüller, Kraus und Meinicke wurden durch eigene Beobachtungen ergänzt, die zu dem überraschenden Resultate führten, dass fast alle Bakterien während ihres Wachstums die im Agar eingeschlossenen roten Blutkörperchen zerstören.

Die in Kulturfiltraten nachweisbaren Bakterienprodukte, welche eine Verklumpung der Erythrocyten bewirken (»Hämagglutinine«), sollen, da sie von geringerer Bedeutung zu sein scheinen, nur ganz kurz abgehandelt werden.

Am Schlusse sollen, soweit bekannt, auch die klinischen Beobachtungen berücksichtigt werden.

Geschichtlicher Ueberblick.

Koch[1] war der erste, der die Beobachtung der Auflösung der roten Blutkörperchen durch Bakterien machte, als er gelegentlich Kommabazillen in einer blutkörperchenhaltigen Nährgelatine züchtete (1884). Bitter[2] hat 1886 das peptonisierende Ferment des Choleravibrio auf seine hämolysierende Eigenschaft geprüft. Van de Velde[3], der Versuche mit keimfreien Filtraten der Staphylokokken machte, fand, dass die Hämatoblasten des Knochenmarkes durch die Filtrate zerstört wurden (1894). Gleichzeitig untersuchte Salvioli[4] die Wirkung keimfreier Bakterienfiltrate (Staphylokokken, Vibrionen, Proteus) auf das Blut bei intravenöser Injektion, und führte die Aufhebung der Gerinnbarkeit desselben bereits auf Fermentwirkung zurück. Ueber die hämolytische Wirkung scheint ihm jedoch nichts bekannt gewesen zu sein (1894). Marmorek[5] konstatierte im Jahre 1895 die Hämolyse des Kaninchenblutes durch Streptokokkeninfektionen und die Abhängigkeit derselben von der Virulenz des verwendeten Stammes. Auch Lingelsheim[6], der 1899 ähnliche Beobachtungen machte, kam zu diesem Resultate.

Aber erst als Ehrlich[7] im Jahre 1898 die Aufmerksamkeit der Unter-

*) Die selbständigen Untersuchungen wurden im staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien (Vorstand Prof. Paltauf) ausgeführt.

sucher auf das Hämolysin in Tetanuskulturfiltraten lenkte, das er neben dem krampferregenden Tetanospasmin entdeckte, und MADSEN[8] (1899) auf seine Anregung hin die Wirkungsweise der Hämolysine und ihrer Antitoxine im Reagensglase zu methodischen Untersuchungen verwertete, begann die systematische Bearbeitung der Hämolysine in Bakterienkulturen, deren Reihe durch die Arbeiten von KRAUS & CLAIRMONT[9] (1900) eröffnet wurde. Während diese beiden Autoren durch eine große Zahl von Untersuchungen zeigten, dass auch Vibrionen*), Staphylokokken, Proteus und Fäulnisbakterien Hämolysine produzieren, und im normalen Pferdeserum Antihämolysine fanden, nahmen NEISSER[11], und NEISSER & WECHSBERG[10] ausführliche quantitative Bestimmungen der Neutralisierung der Hämolysine des Staphylococcus pyogenes durch Antihämolysin vor, die sie nach dem Muster MADSENS ausführten, und bewiesen die Pluralität der verschiedenen Antihämolysine des normalen Serums. Inzwischen hatten BULLOCH & HUNTER[12] (1900) in Kulturfiltraten des Pyocyaneus ein Hämolysin entdeckt, das von den bisher untersuchten darin abwich, dass es bei höheren Temperaturen nicht zerstört wird, Untersuchungen, die später besonders von WEINGEROFF[13] und BREYMANN[14] fortgesetzt wurden. Im Jahre 1901 erschien die ausführliche Bearbeitung der Hämolysine pathogener Mikroorganismen von LUBENAU[15], sowie die Untersuchungen BESREDKAS[16] über die der Streptokokken, und von E. & P. LEVY[17] über Typhushämolysine. EIJKMANN[18] verwendete in diesem Jahre als erster die Blutagarplatte zum Nachweis der Bakterienhämolysine. Im Jahre 1902 wurden namentlich die Arbeiten über Streptokokkenhämolysine fortgesetzt (MARMOREK, LUBENAU, MEYER, ARONSON), ferner die Wirkung der Hämolysine und ihrer Antitoxine im Tierkörper von KRAUS & LUDWIG[19] und TODD[20] untersucht, welch letzterer das sonst ungiftige Filtrat von Megatheriumkulturen zu diesem Zwecke verwendete und dessen hämolytische Eigenschaft gleichzeitig entdeckte. In diesem Jahre erschien auch die erwähnte Zusammenfassung der gesamten bisherigen Litteratur in LUBARSCH-OSTERTAGS Ergebnissen der pathologischen Anatomie von H. SACHS. Im Jahre 1903 fassten KAYSER in der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten und BESREDKA im Bulletin de l'Institut Pasteur (I. Nr. 14), die Litteratur abermals zusammen, und die nun folgenden Untersuchungen waren meist darauf gerichtet, die Abweichungen des hämolytischen Vermögens innerhalb einzelner Arten von Mikroorganismen zu beobachten, und dieselben zur Differenzierung zu verwerten. Hierher gehören die Arbeiten von SCHOTTMÜLLER[21] (Streptokokken, Cholera), KRAUS[22] (Vibrionen und Cholera), MEINICKE[23] (Vibrionen, Cholera), SCHLESINGER[24] (1903), RÜDIGER[25] (1903), RIEKE[26] (1904), KERNER[27] (1905) (alle über Streptokokken). Von viel weittragenderer Bedeutung, nicht nur für die Bakterienhämolyse, sondern für die ganze Immunitätslehre, waren jedoch jene Arbeiten, welche von den erwähnten quantitativen Untersuchungen MADSENS über Tetanuslysin ausgehend, die von einer Reihe späterer Autoren für eine ganze Anzahl anderer Bakterienhämolysine (Staphylokokken, Vibrionen, Megatherium, Pyocyaneus, Streptokokken, Coli u.s.w.) bestätigt wurden, die Beziehungen von Hämolysin und Antihämolysin, sowie die Bindung des Hämolysins an die roten Blutkörperchen zum Inhalte hatten. Es sind dies außer den Arbeiten von SCHUR[28] (1902),

*) Der dort als »Cholera« bezeichnete Stamm (Paris) ist, wie sich später zeigte, der Vibrio Nasik, der von Choleraimmunserum nicht agglutiniert wird.

Volk[29], Volk & Lipschütz[30] (1903), vor allem die prinzipiell wichtige Arbeit von Arrhenius & Madsen[31], die ihrerseits wieder den Ausgangspunkt zu zahlreichen Untersuchungen auf diesem Gebiete bildete, die sich jedoch mehr mit dem Wesen des Vorganges überhaupt, als mit dem der Bakterienhämolysine beschäftigen.

Allgemeiner Teil.

Einleitung.

I. Hämolysine sind Sekretionsprodukte tierischen oder pflanzlichen Ursprunges, welche die roten Blutkörperchen einer oder mehrerer Tierspecies auflösen.

Ehrlich[32] teilt dieselben ein in:

1. giftige Phytalbumosen (Ricin, Abrin, Crotin, Phallin),
2. Bakteriensekrete,
3. giftige Tiersekrete (Schlangengifte, Bienengift und Hämolysine der Sera höher organisierter Tiere).

Uns beschäftigen hier nur die von Bakterien stammenden Hämolysine. Sie verhalten sich wie echte Toxine, sind also von den Bakterien durch Filtration zu trennen, und erzeugen im Tierkörper Antitoxine. Da sie durch diese Eigenschaften gut charakterisiert sind, und ihre Zahl eine große ist, empfiehlt es sich, diese Bakterienhämolysine von allen anderen Hämolysinen scharf abzugrenzen. Sie sollen deshalb nach dem Vorschlage Herrn Prof. Paltaufs als »Hämotoxine«, ihre Antitoxine als »Antihämotoxine« bezeichnet werden.

II. Außerdem kennen wir eine Reihe von Mikroorganismen, welche die roten Blutkörperchen bei direkter Einwirkung zerstören, ohne dass es bisher gelungen wäre, hämotoxische Sekretionsprodukte von ihnen zu isolieren, oder Antihämotoxine darzustellen. Diese Eigenschaft, die roten Blutkörperchen bei direkter Berührung in längstens 2—3 Tagen aufzulösen, ist, wie ich fand, eine gemeinsame Eigenschaft aller Mikroorganismen, kommt ihnen aber in verschieden hohem Maße zu. Ein Teil vermag schon in flüssigen Nährmedien während des Wachstums rote Blutkörperchen zu zerstören, andere nur bei Wachstum auf festen, blutkörperchenhaltigen Nährböden. Sie sollen kurzweg als Hämolysinbildner bezeichnet und auch diese Bezeichnung nur mit Vorbehalt und nur bei jenen Bakterien verwendet werden, die in flüssigen Medien rote Blutkörperchen zerstören.

Wir beginnen mit der Besprechung der in Filtraten nachweisbaren Hämotoxine und schicken eine Erörterung des Vorganges bei der Hämolyse voraus.

Hämolyse.

Unter Hämolyse versteht man einen Vorgang, bei welchem das Protoplasma der roten Blutkörperchen derart geschädigt wird, dass das Hämoglobin in das umgebende Medium diffundiert.

Dieser Vorgang ist demnach stets auf eine physikalische oder chemische Veränderung des Protoplasmas (Stromas) zurückzuführen. Es wird also unsere erste Aufgabe sein, uns über die physikalische und chemische Beschaffenheit des Stromas zu orientieren.

Physikalische Beschaffenheit des Stromas.

Nach Hamburger[33] haben wir uns das rote Blutkörperchen aus einem protoplasmatischen Netz bestehend vorzustellen, in dessen Maschen

sich ein gefärbter, mehr oder weniger flüssiger Inhalt befindet. Wird dieses Netz, das Stroma, für den gefärbten Inhalt durchlässig, so verteilt sich derselbe auf den in den Maschen befindlichen Raum und das umgebende Medium. Der Anschauung HAMBURGERS steht eine andere Vorstellung gegenüber, nach welcher das Protoplasma samt Hämoglobin von einer selbständigen Membran eingeschlossen wird. Wir hätten uns die Begrenzung etwa nach Art einer »Niederschlagsmembran« vorzustellen, welche bei geeigneter Konzentration des Mediums für den im Blutkörperchen enthaltenen Farbstoff undurchlässig ist (EHRLICH[34]). Hiebei kann es sich aber nicht um eine elastische Membran handeln, sondern höchstens um eine Verdichtung der flüssigen Oberfläche, was aus dem Verhalten der Blutkörperchen in den flüssigen Medien hervorgeht. Sie zerschnüren sich nämlich zuweilen in zwei oder mehrere Teile, welche sämtlich hämoglobinhaltig sind, und sich, falls sie die Möglichkeit haben, die ihnen zusagende Form anzunehmen, wieder zu Kugeln abrunden. Aus einer elastischen Membran müsste hierbei der Inhalt ausfließen. (ALBRECHT[35].)

Nach PESKIND[36] ist die Hülle des roten Blutkörperchens lediglich als die verdickte Oberfläche des Stromas aufzufassen, besteht also wie dieses nach WOOLDRIDGE[37] aus Nukleoproteïd, Nukleoalbumin, Cholesterin, Lecithin und anorganischen Substanzen. Nachstehendes Schema möge die Uebersicht erleichtern.

Chemische Beschaffenheit des Stromas.

Stroma

anorg. Substanzen

Nukleoproteid u. Nukleoalbumin — »Lipoide« (OVERTON), ätherlöslich

Cholesterin — Lecithin — andere Lipoide unbekannter Natur

Damit sind natürlich nur die wichtigsten Endprodukte der chemischen Analyse genannt, welche im intakten Blutkörperchenplasma als Bestandteile kompliziert gebauter Moleküle vorkommen *).

Bei der Hämolyse kann es sich, wie erwähnt, um physikalische oder chemische Zustandsänderungen handeln, die in Wirklichkeit wahrscheinlich nebeneinander verlaufen, im Interesse der Uebersicht aber hier nacheinander besprochen werden sollen.

Die physikalische Veränderung besteht in einer Verletzung der Kontinuität der Wand, wahrscheinlich herbeigeführt durch eine Aenderung des Aggregatzustandes. Selbst bei der reinsten Form der physikalischen Hämolyse, durch destilliertes Wasser, kommt es nicht etwa zu einer Auflösung des Stromas. Dasselbe wird vielmehr nur durch seine außerordentliche Durchsichtigkeit, vielleicht infolge Quellung, unsichtbar. Durchleiten von Kohlensäure, Zusatz von Salzen u. s. w. oder Färben mit Methylviolett lässt die Stromata in ihrer früheren Gestalt

*) Auf die nach Abschluss der II. Korrektur erschienenen Arbeiten von PASCUCCI (HOFMEISTERS Beiträge VI), die nach eingehender Analyse der Stromata Studien über die Wirkung von Blutgiften auf Membranen aus Lecithin und Cholesterin enthalten, konnte leider nicht mehr Rücksicht genommen werden.

wieder erscheinen (WOOLDRIDGE[37], KÖPPE[38]). Bei der Hämolyse durch Hämotoxine können osmotische Störungen schon angesichts der hohen Verdünnungen, in welchen dieselben wirken; zur Erklärung nicht herangezogen werden, doch kennen wir eine Reihe von Fermenten, welche physikalische Veränderungen hervorrufen. Für die Annahme eines fermentativen Prozesses sprechen viele Analogien: Die spezifische Wirkung, der Verlust derselben durch Inaktivieren (mäßiges Erwärmen auf bestimmte Temperaturen), der maximale Effekt bei einem bestimmten Temperaturoptimum, die Hemmung ihrer Wirkung durch andere Körper, in erster Linie ihrer Gegenkörper (Antitoxine).

Bei einer fermentativen Wirkung der Hämotoxine hätten wir zwei Möglichkeiten zu unterscheiden: das Ferment greift entweder den eiweißartigen Bestandteil des Protoplasmas an oder die ätherlöslichen »Lipoide«.

Die Aenderung des Aggregatzustandes der eiweißartigen Bestandteile des Stromas kann in einer Koagulation, Quellung (etwa durch Hydratation) oder Lösung bestehen. An Beispielen für Lösung von Eiweißkörpern durch Bakterienprodukte fehlt es nicht. Wir brauchen hier nur auf die Proteolyse bei Gelatineverflüssigung zu verweisen. Der Unterschied zwischen Quellung und Lösung der Eiweißkörper ist nur ein gradueller, indem im ersteren Falle das Wasser vom Eiweißkörper, im letzteren der Eiweißkörper vom Wasser aufgenommen wird.

Bei einer physikalischen Veränderung der ätherlöslichen Bestandteile kann wohl nur an eine Lösung der Lipoide (Lecithin, Cholesterin gedacht werden, sei es nach vorhergegangener Spaltung durch ein Ferment (s. u.), oder ohne solche.

Dass die Auflösung von Cholesterin und Lecithin thatsächlich von der Erscheinung der Hämolyse begleitet wird, hat PESKIND[39] dadurch nachgewiesen, dass er die Aethermenge bestimmte, welche nötig war, um einem bestimmten Volumen Blutkörperchen ihren Lipoidgehalt zu entziehen, sowie jene, welche zur Auflösung (Hämolyse) des gleichen Volumens roter Blutkörperchen eben erforderlich ist. Diese Aethermengen waren einander gleich. Durch weitere Versuche wurde wahrscheinlich gemacht, dass sowohl die Lösung des Cholesterins allein, als auch die des Lecithins allein (vorheriges Absättigen des Aethers mit reinem Cholesterin) Hämolyse zur Folge haben.

Der erste, der auf die Bedeutung des Cholesterins bei der Hämolyse aufmerksam machte, war POHL (1891), der nachwies, dass die Aufnahmefähigkeit der roten Blutkörperchen für Chloroform auf ihrem Gehalte an Cholesterin und Lecithin beruht. — RANSOM[40] zeigte, dass das Cholesterin die Hämolyse durch Saponin verhindert, und dass auch die analoge Wirkung des Normalserums auf seinem Cholesteringehalte beruht. Dass die Bakterienhämolyse durch Cholesterin gehemmt werden kann, ist seit den Untersuchungen NOGUCHIS[41] bekannt (Tetanuslysin), der die Vermutung aussprach, dass die hemmende Wirkung des Serums auf seinem Cholesteringehalte beruhe. Er giebt auch an, dass dem Lecithin eine solche hemmende Wirkung nicht zukomme. P. TH. MÜLLER[42] hat den Beweis dafür erbracht, dass thatsächlich der Cholesteringehalt des Serums seine hemmende Wirkung bedinge, ja sogar stärker zu hemmen vermag als das Serum selbst, da, wie er annimmt, ein Teil der Lipoide des Serums in demselben in gebundenem Zustande vorhanden ist. (Auf die abweichenden Resultate dieser Untersuchungen von denen von ARRHENIUS & MADSEN[31] soll an geeigneter Stelle noch

des näheren eingegangen werden.) Bei der großen Bedeutung, welche die erwähnten Arbeiten für das Verständnis der Hämolyse haben, schien es wünschenswert, die genannten Untersuchungen für die Bakterienhämotoxine zu wiederholen und fortzusetzen. In Uebereinstimmung mit den Versuchen NOGUCHIS konnte ich durch Lecithin eine Hemmung der Hämolyse (bei Vibrionenlysin) nicht erzielen*). Hingegen giebt nach P. TH. MÜLLER Cholesterin bedeutende Hemmung der Hämolyse durch Tetanushämotoxin (s. o.). Den gleichen Effekt konnte ich für Vibriohämotoxin (NASIK) nachweisen.

Cholesterin in Aether gelöst (konzentrierte Lösung), davon wurden 0,3 cm³ ½ Std. lang mit 2 cm³ eines außerordentlich hochwertigen Nasikhämotoxins bei Brutschranktemperatur stehen gelassen. Die nachherige Auswertung ergab:

Cholesterin-Hämotoxin-mischung	5% Blut-aufschwemmung	Nach 2 St. bei 37°	Nach weiteren 24 St. bei Zimmertemperatur
0.5 cm³	2 cm³	θ	partiell
0,3 cm³	2 cm³	θ	partiell
0,1 cm³	2 cm³	θ	θ

Kontrollprobe mit Aetherzusatz, um auszuschließen, dass die Hemmung durch Aether bedingt sei:

0,3 cm³ Aether mit 2 cm³ Nasikfiltrat ½ Std. lang bei 37°, dann Auswertung:

Gemisch(äther-Hämotoxin)	5% Blut-aufschwemmung	Nach 2 St.
0,5	2 cm³	+
0.3	2 cm³	+
0,1	2 cm³	+

Der Aetherzusatz allein bewirkt in den angewendeten Mengen keine Hämolyse.

Ließ ich das Cholesterin-Hämotoxin-Gemisch statt ½ Stunde . . . 12 Stunden bei 37° und wertete dann aus, so erhielt ich folgendes Resultat:

Gemisch	5% Blut-aufschwemmung	Hämolyse nach 2 St.	Hämolyse nach 24 St.
0,5	2 cm³	θ	θ
0,3	2 cm³	θ	θ

Extrahierte ich nun nach dem Vorgange von LANDSTEINER und v. EISLER[43] die ätherlöslichen Bestandteile der roten Blutkörperchen mit Petroläther (oder Aether), setzte den Extrakt zu Bakterienfiltrat (Vibrio-Nasik) zu und ließ dieses Gemisch einige Stunden bei 37° stehen, so erhielt ich wieder eine Hemmung der Hämolyse, die jedoch bedeutend schwächer war, als die von LANDSTEINER und v. EISLER für Tetanushämotoxin konstatierte.

*) Ebensowenig eine Komplettierung.

Aus noch nicht publizierten Versuchen v. Eislers*) geht hervor, dass Tetanushämotoxin durch den Aetherextrakt der roten Blutkörperchen selbst bei Zusatz minimaler Mengen in seiner Wirkung stark beeinträchtigt wird. Bei Vibrionenhämotoxin ist die Wirkung eine erheblich schwächere. Gegen Staphylokokkenhämotoxin erwies sich der Aetherextrakt fast unwirksam**).

Einen anderen Wert kann der Befund, dass der Cholesteringehalt des Blutes eine Rolle bei der Hämolyse durch Bakterienhämolysine spielt, für die weitere Forschung auf diesem Gebiete dadurch gewinnen, dass, wie wir von anderer Seite her (für das Saponin) wissen, wir es in diesem Falle mit einer Verteilung des Giftes zwischen zwei Lösungsmittel zu thun haben. Das eine ist das Cholesterin des roten Blutkörperchens, das andere das umgebende Medium (Kochsalzlösung z. B.). Die Verteilung erfolgt in einem solchen Falle derart, dass der zu verteilende Stoff dort in der größten Konzentration auftritt, wo er die größere Möglichkeit hat, sich zu lösen. (Das Hämotoxin im Cholesterin.) Der Quotient zwischen den Konzentrationen des Stoffes in den beiden Flüssigkeiten ist der Teilungskoëffizient***). Die Stärke der Wirkung eines bestimmten Hämotoxins würde dann von seiner Löslichkeit in dem Cholesterin des roten Blutkörperchens einer bestimmten Tierart, sowie von dem Cholesteringehalte des betreffenden Blutkörperchens abhängen. Die Analogie mit den Untersuchungen, welche Overton[44] und Meyer[45] unabhängig voneinander für das Verhältnis der Gehirnlipoide zur Wirkung der Narcotica ermittelt haben, ist augenfällig. Doch scheinen gerade bei der Bakterienhämolyse die Verhältnisse relativ einfach zu liegen, da wir fast unabhängig sind von der Löslichkeit im Medium, und — wenigstens bei Tetanus- und Vibrionenhämotoxin — wohl auch unabhängig von dem Lecithingehalte des Stromas†). Es wird demnach die nächstliegende Aufgabe sein, den Cholesteringehalt verschiedener Blutarten††) und ihre Resistenz gegenüber einem bestimmten Hämotoxin zu untersuchen. Stellt es sich dabei heraus, dass hier keine einfachen Verhältnisse vorliegen, so sind wir genötigt anzunehmen, dass die Auflösung der Lipoide oder die Lösung des Hämotoxins im Lipoid nur den einen Faktor der Hämotoxinwirkung darstellt, während der andere offenbar in der Wirkung des so gelösten Hämotoxins auf den eiweißartigen Bestandteil des Stromas zu suchen ist.

Auch für die Wirkungsweise der Hämotoxine im Tierkörper wäre durch diese Betrachtungsweise mancherlei gewonnen, da hier bei der Verteilung das veränderte Medium, vor allem aber der Lipoidgehalt der Organe eine hervorragende Rolle spielen muss. Damit würde das Ver-

---

*) Inzwischen erschienen: Wien. klin. Wochenschr. 1905.

**) Mit diesem Befunde scheint der Bajardis im Einklange zu stehen, welcher fand, dass ein Teil der Hämolyse durch Staphylokokken auf Rechnung ihres proteolytischen Vermögens zu stellen sei, also durch Auflösung des Eiweißkörpers im Stroma bedingt sei. (Vgl. spezieller Teil, S. 323.)

***) Auf die Ermittelung und Bedeutung desselben kann hier nicht eingegangen werden. Wir verweisen auf Hamburger, Osmot. Druck u. Ionenlehre i. d. mediz. Wissensch., 1904, 3. Bd., S. 247 ff.

†) Nach Overtons Auffassung kann es sich auch um Cholesterinester handeln. Da die Zahl der möglichen Cholesterinester, besonders wenn es sich um Gemische derselben handelt, fast unbeschränkt erscheint, wäre für eine Erklärung der Spezifizität der Hämotoxinwirkungen reichlich Spielraum, da wir uns vorstellen könnten, dass die mannigfachsten Löslichkeitsverhältnisse vorliegen.

††) Für den Petrolätherextrakt von normalem und Immunserum sind solche Bestimmungen von Hahn (Münch. med. Wochenschr., 1904. Nr. 16) ausgeführt worden.

schwinden des Hämotoxins aus der Blutbahn (durch Verteilung) (s. S. 318), sowie die antilytische Funktion der normalen Organe im Einklange stehen.

So viel über die physikalische Wirkungsweise der Hämotoxine auf die Bestandteile des Protoplasmas. Was nun die chemische Beeinflussung derselben anbelangt, so können wir uns ziemlich kurz fassen: Das Eiweiß geht vielleicht Verbindungen mit dem Hämotoxin ein, wodurch, nach der Annahme von Arrhenius & Madsen[31], dieses in seiner Wirkung abgeschwächt wird. Ob die Hämolyse selbst durch eine chemische Verbindung des Hämotoxins mit dem Eiweiß bedingt ist, darüber lässt sich derzeit nichts aussagen. Eine solche könnte, wie erwähnt, nach der Lösung des Hämotoxins im Cholesterin erfolgen. Arrhenius & Madsen nehmen allerdings an, dass das Hämotoxin ähnlich wirke, wie etwa CO, wobei sie es dahingestellt sein lassen, ob man überhaupt bei dem Prozesse an eine chemische Bindung denken dürfe.

Auch eine Fermentwirkung auf das Eiweiß nach erfolgter Lösung ist nicht auszuschließen.

An eine chemische Verbindung der Lipoide mit dem Hämotoxin wäre etwa dann zu denken, wenn man den Prozess als Fermentwirkung auffassen will (s. o. Vgl. Friedenthal[46], der an eine Spaltung des Lecithins denkt, und Ruata & Caneva[47], die ein lecithinspaltendes Ferment bei Bacillus mesentericus und prodigiosus, sowie Vibrio Finkler, Prior und Metschnikoff nachgewiesen haben. Auch die Konstitution*) des Cholesterins (optische Aktivität, also asymmetrischer Bau) würde für einen analogen Vorgang einen Anhaltspunkt geben.

Allgemeine Eigenschaften der Bakterienhämotoxine.

1. Die Fähigkeit, rote Blutkörperchen aufzulösen, kommt den Filtraten verschiedener Bakterienkulturen zu.

2. Die Hämotoxine verschiedener Mikroorganismen sind in ihrer Intensität verschieden und auch bei ein und demselben Stamme bedeutenden Schwankungen unterworfen.

3. Die Hämotoxinproduktion ist von der Art des Nährbodens abhängig. Sie erfolgt oft bereits nach 24 Stunden, erreicht aber in der Regel zu einer ganz bestimmten Zeit ihr Optimum, und nimmt dann in der Regel wieder ab.

4. Die Blutkörperchen verschiedener Tierarten sind gegenüber verschiedenen Hämotoxinen ungleich resistent. Auch bei ein und derselben Tierart schwankt die Resistenz innerhalb gewisser Grenzen.

5. Die Resistenz der Erythrocyten verschiedener Tierarten ist relativ. D. h. ein schwaches Hämotoxin (z. B. Tetanuslysin) vermag Blutkörperchen bestimmter Tiere (Schwein, Ziege) nicht aufzulösen, während ein starkes Hämotoxin die eine Blutart (Schweineblut) aufzulösen imstande ist, die andere (Ziegenblut) nicht.

6. Die Hämotoxine bewirken oft außer einer Auflösung der roten Blutkörperchen auch eine Umwandlung des Hämoglobins. (Vgl. Kraus & Clairmont[9].)

*) Nach Windaus und Stein (Chem. Ber., Jahrg. 37, 1904) besteht das Cholesterin aus fünf reduzierten Ringen, von denen einer die doppelte Bindung, ein anderer die sekundäre Hydroxylgruppe trägt, hat also den Bau eines komplizierten Terpens.

Darstellungsmethode der Hämotoxine: Entsprechend der Abhängigkeit der Hämotoxinproduktion vom Nährboden, ist es nicht gleichgültig, welcher Art dieser ist. Da für die Hämotoxinproduktion verschiedener Mikroorganismen die optimalen Bedingungen verschieden sind, müssen diese, soweit sie bekannt sind, an Ort und Stelle besprochen werden. Im allgemeinen gilt, dass traubenzuckerhaltige Nährböden die Hämotoxinbildung stark beeinträchtigen, dass dieselbe aber bei den meisten Bakterien in gewöhnlicher Bouillon stattfindet. In dieser lässt man die Kultur eine bestimmte Zeit (abhängig von dem Optimum der Hämotoxinproduktion) wachsen und filtriert sie dann (Reichel-Kerze, Chamberland-Filter). Dann wird eine Auswertung vorgenommen, indem man zu absteigenden Mengen Filtrat, die auf ein gleiches Volumen gebracht sind (durch Zusatz 0,85 proz. NaCl-Lösung), gleiche Mengen defibrinierten, gewaschenen Blutes (5proz. Lösung) oder tropfenweise zusetzt. — Bei einigen Hämotoxinen (Staphylokokken z. B.) ist es gestattet, zur Konservierung Karbollösung*) zuzusetzen (Neisser & Wechsberg[10]). — Die Filtrate sind vor dem Einflusse von Licht und Wärme (auch 37°) zu schützen.

Durch Temperaturen von 56—60° werden die Hämotoxine unwirksam (Erwärmen durch 20—30 Min.). Doch gilt dies nicht für alle, da bei einigen ihre Wirksamkeit auch bei längerem Erwärmen auf höhere Temperaturen nicht beeinträchtigt wird. (Vgl. z. B. das Staphylokokkenhämotoxin von Fraenkel & Baumann.)

A. Wirkungsweise der Hämotoxine im Reagensglase.

Untersuchungsmethode: Die besten Dienste leistet das kolorimetrische Verfahren. Madsen[b] versetzt zu diesem Zwecke eine 5 proz. Aufschwemmung, durch Waschen mit isotonischer Kochsalzlösung von Serum befreiter roter Blutkörperchen mit verschiedenen Mengen des zu untersuchenden Hämotoxins und vergleicht die durch das Hämotoxin (bei 37°) hervorgerufene Farbenintensität mit der Wirkung von 60 und 120 Teilen eines Wasserglyceringemisches auf einen Teil Blut. Die Nuance $\frac{1}{60}$ und $\frac{1}{120}$ entspricht dabei der Lösung des dritten und sechsten Teiles der roten Blutkörperchen, da bei 5proz. Blutverdünnung die komplette Lösung einer Farbennuance $= \frac{1}{20}$ entspricht.

Um zu untersuchen, ob das Hämotoxin vor der Auflösung der roten Blutkörperchen aus der Flüssigkeit verschwindet, also an die Erythrocyten gebunden wird, hat Volk[2] folgende Methode angewendet:

Zu bestimmten Mengen von Kaninchenblut werden steigende Dosen Hämotoxin (Staphylokokken-, Vibrionenfiltrat) zugesetzt, das Flüssigkeitsvolumen dabei durch Zusatz von NaCl-Lösung konstant erhalten und nach zweistündigem Stehen im Brutschranke die Mischung auf ihre Lösungskraft ausgewertet. Die Wertbestimmung geschieht kolorimetrisch (s. o.). Die Resultate erfahren keine Aenderung, wenn man statt der roten Blutkörperchen die Stromata allein verwendet (Volk & Lipschütz[30]). Um diese zu erhalten, löst man rote Blutkörperchen in

---

*) Karbol 10, Glycerin 20, Aq. dest. 70 — davon 5 Teile auf 100 Teile Filtrat.

destilliertem Wasser auf und setzt eine geringe Menge Kochsalz in Substanz hinzu. Die Blutschatten werden abzentrifugiert. Sie absorbieren das Hämotoxin, während die obere Flüssigkeit dasselbe intakt lässt (vgl. die Versuche von H. SACHS[48] mit Kreuzspinnengift).

Bindung der Hämotoxine an die Erythrocyten: Aus VOLKS mit dieser Methode angestellten Versuchen geht hervor, dass anfangs um so mehr Hämotoxin gebunden wird, je mehr bei gleichbleibender Blutmenge hinzugefügt wurde, dass aber diese Zunahme immer geringer wird. Anders ausgedrückt: die absolute Absorptionsmenge wächst, während die relative abnimmt. Diese Resultate stimmen mit denen SCHURS[28] überein, der fand, dass um so mehr Blut gelöst, je mehr Hämotoxin zugesetzt wird, die relative Zunahme von einem bestimmten Punkte an ebenfalls sinkt.

Der Bindung braucht nicht stets eine Hämolyse zu folgen. Lässt man nämlich ein hämolysierendes Bakterienfiltrat stehen, so wird es allmählich schwächer und verliert die Fähigkeit, rote Blutkörperchen aufzulösen, trotzdem Bindung eintritt. (Näheres s. spezieller Teil.) Nach der von EHRLICH eingeführten Nomenklatur nennt man solche abgeschwächte Toxine »Toxoide«, die Lysine »Lysinoide«. Setzt man sie zu roten Blutkörperchen zu, und nach zweistündigem Stehen im Brutschranke aktives Hämolysin, so vermag dieses die Blutkörperchen nicht mehr zu lösen. Auch durch mäßiges Erwärmen und andere künstliche Mittel kann man diese Abschwächung erreichen (EHRLICH[7]).

Quantitative Versuche mit verschiedenen Mengen des Hämolysins. Die Wirkungsweise der Hämolysine wurde von ARRHENIUS & MADSEN[31] an dem Filtrate von Tetanuskulturen eingehend untersucht und mit der hämolytischen Wirkung von Alkalien, vor allem NH_3 und NaOH, verglichen. Sie bedienten sich dabei einer 2,5proz. Aufschwemmung gewaschener Pferdeblutkörperchen. Der Grad der Hämolyse wurde mit einer Lösung von 2,5 cm^3 Pferdeblut in 100 cm^3 destilliertem Wasser verglichen, wobei letztere gleich 100 gesetzt und durch Verdünnungen eine Farbskala hergestellt wurde (50, 25, 20 u. s. f.). — Aus ihren Versuchen ergab sich, dass die Hämolyse bei Zunahme der Hämotoxinmenge ungefähr proportional dem Quadrate der Hämotoxinkonzentration (c^2) wächst. Diese $(c) = \frac{10a}{10+a}$, worin a die zugefügte Hämotoxinmenge, von welcher 1 cm^3 . . . . einen ccm Blut löst, $(10 + a$ das Volumen bezeichnet, da stets 10 cm^3 Blutkörperchenaufschwemmung verwendet wurden. Bezeichnet man mit b den Prozentsatz der Hämolyse, so giebt $\frac{\sqrt{b}}{c}$ einen annähernd konstanten Wert $(d = 6{,}1)$.

Bei Ueberschuss von Hämotoxin ist der Grad der Hämolyse um so größer, je mehr Blut man zusetzt. Wird aber die Blutkonzentration so groß, dass keine komplette Lyse mehr eintritt, so erhält man nach kurzem Ansteigen ein Maximum derselben, von dem bei Bakterienhämotoxin (Tetanus) ein ganz allmählicher Abfall erfolgt, im Gegensatz zur Wirkung der Alkalien, die plötzlicheren Abfall zeigen. Für diese muss übrigens in obiger Formel noch ein Abzug gemacht werden, da die roten Blutkörperchen einen ihrer Menge proportionalen Betrag an Alkali chemisch binden, so dass er nicht wirken kann, z. B. 0,075 NH_3, so dass $c = \frac{10a - 0{,}075}{10 + a}$.

Es liegt ferner der Maximalwert der Blutmenge, bei welcher totale Hämolyse erfolgt, für Tetanushämotoxin niedriger als für die Alkalien. Diese Erscheinungen werden darauf zurückgeführt, dass ersteres nur schwach von den roten Blutkörperchen gebunden*) wird und, noch ehe die Bindung*) erfolgt, bereits hämolysieren kann. Bei den Alkalien erfolgt die Bindung rasch, und nur der freie Ueberschuss kann lösen.

Gegen diese Untersuchungen sind von KOEPPE[50] folgende Einwände erhoben worden:

Vor allem sei es unstatthaft, die Hämolyse durch Tetanusgift mit der durch Alkalien zu vergleichen, da nur das Endergebnis, nicht aber der Vorgang selbst der gleiche ist.

Ferner sei die Methode nicht einwandsfrei, da es nicht gleichgültig ist, ob man — wie die Autoren — Alkalilösung zu der Blutemulsion zusetzt oder letztere zur Alkalilösung. Da diese spezifisch leichter ist, schichtet sie sich oben auf, wodurch die oberste Schicht der Blutkörperchenaufschwemmung anfangs mit der zehnfachen Konzentration des Hämotoxins in Berührung kommt, als nach dem Umschütteln auf alle einwirkt. Diesen Versuchsfehler suchten MADSEN & WALBUM[51] bei ihren Untersuchungen über den Einfluss der Temperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit (s. u.) später dadurch auszuschalten, dass sie die Senkung der roten Blutkörperchen (im Wasserbade) abwarteten und dann erst den Zusatz von Hämotoxin vornahmen, so dass dieses von den Blutkörperchen durch eine Kochsalzschicht getrennt war. KOEPPE betont ferner, dass die Konzentration des Mediums, sowie die Aenderung desselben (NaCl-Lösung) durch NH_3-Zusatz (es hätte für diese Versuche Rohrzucker- oder $MgSO_4$-Lösung verwendet werden sollen) nicht genügend berücksichtigt würden. Auf diese Versuchsfehler führt er die schwankenden Resultate und die von seinen eigenen abweichenden Angaben zurück.

Reaktionsgeschwindigkeit: Setzt man zu einer bestimmten Blutmenge einen Ueberschuss von Hämotoxin, so dass man von der Abnahme des Hämotoxins absehen kann, so geht der Prozess zuerst rasch, dann immer langsamer vor sich, und steht still, wenn kein Blut mehr zur Lösung vorhanden ist. Greifen wir ein beliebiges Zeitteilchen während der Reaktion heraus, so wird in diesem um so weniger Blut gelöst, je näher der Prozess seinem Ende, d. h. je geringer die noch vorhandene Blutmenge ist. Betrachten wir hierbei ein sehr kleines Zeitteilchen, so können wir den Reaktionsprozess als gleichmäßig verlaufend annehmen.

Bezeichnen[52] wir also mit 100 die Blutmenge, die ursprünglich zugesetzt wurde, mit x die bis zur Zeit t gelöste Menge, so beträgt die noch vorhandene Menge $100 - x$. Im folgenden Zeitmomente dt werde dx gelöst. Dann ist unter der gemachten Voraussetzung (dt sehr klein, der Reaktionsprozess also gleichmäßig verlaufend) die in der Zeiteinheit umgesetzte Menge der noch vorhandenen Blutmenge proportional. Bezeichnen wir sie für die Einheit der Blutmenge mit k, so ist sie für $100 - x$ gleich $k\,(100 - x)$, natürlich nur in dem kleinen Zeitmomente dt. Die während der Zeit dt gelöste Blutmenge $dx = k\,(100 - x)\,dt$,

oder $\frac{dx}{dt} = k\,(100 - x)$.

*) Die »Bindung« hat mit der Bindung des Hämolysins im EHRLICHschen Sinne nichts zu thun. Es wird offenbar an eine Eiweißverbindung, also Neutralisierung gedacht.

Die in der Zeiteinheit umgesetzte Blutmenge ist das Maß für die Geschwindigkeit, mit welcher die Reaktion vor sich geht (Reaktionsgeschwindigkeit).

Aus der genannten Formel kann k durch Integration bestimmt werden. Es zeigte sich nun bei den Untersuchungen von ARRHENIUS & MADSEN, dass k nicht konstant war, sondern während der Reaktion größer wurde, und zwar ungefähr proportional $\sqrt{x}$. Die Erscheinung wird damit erklärt, dass das Plasma der Blutkörperchen dem Eindringen des Hämotoxins zunächst einen Widerstand entgegensetzt, welcher mit der Zerstörung des Plasmas immer kleiner wird. Setzen wir also in obige Gleichung für k den Wert $k\sqrt{x}$, so wird $\frac{dx}{dt} = k(100 - x)\sqrt{x}$.

Wir haben oben einen Ueberschuss an Toxin vorausgesetzt. Variiert man nun die Toxinmengen und untersucht, welche Zeit man braucht, um den gleichen Grad der Hämolyse zu erreichen, so kann man durch Vergleich der in gleichen Zeiten gelösten Blutmengen einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors ziehen. Es ist zunächst zweckmäßig, die bis zur Zeit t gelöste Blutmenge x möglichst klein zu wählen. Man erreicht dies, indem man die Zeit t kurz und die zugesetzte Hämotoxinmenge (a) klein wählt. Ist nämlich x sehr klein, so kann $(100 - x)$ als fast konstant angesehen und in die Konstante K einbezogen werden.

$$K = k(100 - x),$$

da x sehr klein

$$K = 100k.$$

Bezeichnet man mit a die Hämotoxinmenge, so ist die in einem unendlich kleinen Zeitteilchen gelöste Blutmenge der Hämotoxinmenge proportional. Die obige Gleichung sollte dann lauten $\frac{dx}{dt} = Ka\sqrt{x}$ (worin K wie erwähnt statt $k(100 - x) = 100k$ eingesetzt wurde). — Integriert: $\sqrt{x} = 2Kat$. Das heißt: Die hämolysierte Blutmenge sollte dem Quadrate der Reaktionszeit und dem Quadrate der Toxinmenge proportional sein. Nun zeigte sich aber, dass sie bei einer bestimmten Beobachtungsdauer im Experimente nur der ersten Potenz der Toxinmenge proportional ist*).

Einfluss der Temperatur: Bei gewöhnlichen chemischen Vorgängen wächst die Reaktionsgeschwindigkeit, die ursprünglich betrachtete gleich 1 gesetzt, bei mittlerer Temperatur für je 10° in einem Verhältnis, das zwischen 193 : 1 (Verseifung von Aethylacetat durch starke Basen) und 4,2 : 1 (Inversion des Rohrzuckers) liegt. Bei Tetanushämotoxin beträgt diese Zunahme für 10° und 2,5% Blut 3,04 : 1. — Der Einfluss der Erwärmungszeit auf 37° macht sich bei allen mittleren Konzentrationen durch außerordentlich starke Zunahme der Hämolyse geltend. ARRHENIUS & MADSEN führen dies auf gesteigerte Hydrolyse zurück. Je geringer die Konzentration des Hämotoxins, desto größer ist der Einfluss der Temperatur. MADSEN & WALBUM[51], welche ihre Untersuchungen auf Hämotoxine verschiedener Bakterien ausdehnten (Tetanus, Staphylokokken, Vibrionen [NASIK] und Streptokokken), fanden, dass im ganzen und großen das Optimum des hämolytischen Effektes bei 35° liegt. Doch folgen nicht alle Filtrate einer Regel. So z. B. weichen einige Tetanuskulturen von der Regel ab, indem ihr Optimum

*) Auf einen ähnlichen Widerspruch stoßen die Autoren bei Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit (vgl. S. 317), wo auf die Erklärung desselben näher eingegangen werden soll.

zwischen 20° und 30° liegt und bei höherer Temperatur ein erhebliches Absinken des Effektes wahrzunehmen ist, ohne dass eine Abschwächung des Hämotoxins als Ursache der Erscheinung angenommen werden dürfte. Erwärmt man es nämlich vor Anstellung des Versuches kurze Zeit auf 37°, so steigt seine hämolytische Kraft oft bedeutend. — Aehnliche Abweichungen von der Regel werden auch zuweilen bei Staphylokokkenfiltraten beobachtet. Zeigt ein Hämotoxin ein solches Verhalten, so tritt dieses konstant bei allen Versuchen auf.

Wirkung von Salzen: Auch Salze beeinflussen die Wirkung der Bakterienhämotoxine.

Zur Orientierung über die Frage bezüglich der Beeinflussung der Hämolyse durch Zusatz von Salzen sei auf die Arbeiten von Nolf[53], Pohl[54], Bashford[55], Markl[56] hingewiesen. Aus den Arbeiten Markls geht hervor, dass hohe Salzkonzentrationen eine stark hemmende Wirkung entfalten, was er in Bestätigung der Theorie Nolfs damit erklärt, dass die osmotischen Verhältnisse der Zellmembranen der Erythrocyten derart verändert werden, dass die Hämolysine (»Alexine des Serums«) nicht angreifen können, d. h. sie für Hämoglobin nicht permeabel machen können.

Nach Arrhenius & Madsen haben geringe Salzmengen keinen merkbaren Einfluss auf die Bakterienhämolyse. Zusatz größerer Mengen schwach konzentrierter Salzlösungen (0,2—0,9 normal) zu Blutemulsion in Rohrzuckerlösung verstärkt die hämolytische Wirkung, was sich in einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit äußert. Dieser Einfluss, der »wahrscheinlich von einer direkten Wirkung auf die roten Blutkörperchen herrührt, die durch Zugabe von Salz leichter angreifbar werden«, verdeckt zum Teil einen anderen, der die hämotoxische Wirkung herabsetzt, nämlich die Zurückdrängung der Dissociation der Toxinmoleküle.

Versuche über die Einwirkung hoher Salzkonzentrationen auf die Bakterienhämolyse sind von Volk & Lipschütz[57] mitgeteilt. Sie fanden deutliche Hemmung, die je nach dem angewendeten Salze — bei Anwendung äquimolekularer Lösungen — verschieden ist. Die Untersuchungen wurden mit $NaCl$, $MgSO_4$, Na_2SO_4 und $BaCl_2$ bei Staphylokokken- und Vibrionenlysin angestellt, wobei sich zeigte, dass die Salzwirkung auch von der Art des Hämotoxins abhängig zu sein scheint. (Da der Wirkungswert beider Hämotoxine in den Versuchen nicht derselbe war, ist diese Abhängigkeit durchaus nicht sichergestellt.) Mit zunehmender Erhöhung der lösenden Dosen nimmt die Hemmung der Hämolyse ab.

Einfluss schwacher Alkalilösungen: Arrhenius & Madsen untersuchten (l. c.) auch das Verhalten von Tetanolysin bei Zusatz von $NaOH$ und NH_3, die selbst hämolytische Wirkung ausüben. Sie erwarteten eine Summierung der Wirkungen, fanden aber, dass die Wirkung nur etwa so groß ist, als wenn eine der beiden Komponenten zugegen wäre. Der Schluss, den sie daraus ziehen, dass »ein Hämolysin diejenigen Blutkörperchen nicht auflöst, welche mit einem anderen verbunden sind«, scheint angesichts der großen Labilität des Tetanushämotoxins gewagt. Auch ist die geringe Zahl der mitgeteilten Werte nicht sehr beweiskräftig.

Einfluss von Eiweißkörpern (Arrhenius & Madsen): Eieralbumin hemmt die Wirkung des Tetanushämotoxins viel stärker als die hämolytische Wirkung der Basen. Die Basen selbst verhalten sich übrigens verschieden: $NaOH$ bildet mit dem Eiweiß Alkalialbuminat und wird daher stark gehemmt, während NH_3, das als schwache Base

bei so starker Verdünnung fast vollständig hydrolysiert ist, sich mit Eiweiß nicht verbindet und so seine hämolytische Wirkung fast vollständig bewahrt. Bei dem Hämotoxin ist die Einwirkung des Albumins der Menge des letzteren bis zu einem bestimmten Punkte annähernd proportional, darüber hinaus beinahe stationär und unabhängig von weiterer Zufügung von Albumin. Es handelt sich hier, wie die Autoren annehmen, um eine Albuminverbindung des Hämolysins, welche die hämolytische Eigenschaft desselben in abgeschwächtem Maße besitzt. Daraus erklärt sich auch die Erscheinung, dass bei hohen Konzentrationen des Hämotoxins die Hemmung durch Eiweiß stets viel größer ist als bei niedrigen. Näher als diese Annahme liegt die Vermutung, dass es sich um eine Hemmung durch Kolloide handle. Für kolloidales Silber haben HAMBURGER und HEKMANN allerdings nachgewiesen, dass größere Mengen die Wirkung von Bakterienhämotoxin herabsetzen, kleine Mengen steigern sie hingegen (vgl. S. 338). Diese Hemmung durch Kolloide dürfte auf Absorptionsvorgängen beruhen, wie P. TH. MÜLLER[42] annimmt, auf physikalisch-chemischen Verteilungsvorgängen. (Vgl. die Besprechung der Untersuchungen DAUWES, S. 339).

Normalserum hat in sehr hohen Verdünnungen (1,3—16 Millionstel der Mischung) den gleichen Einfluss. Bei weiterem Zusatz von Serum wird der Hemmungswert in einer gewissen Breite konstant, um dann wieder anzusteigen. Dieser Einfluss erklärt sich nach ARRHENIUS & MADSEN daraus, dass anfangs die Wirkung der im Serum vorhandenen großen Mengen von Albumin in Betracht kommen. Steigt man über eine gewisse Grenze, so erhält man die neutralisierende Wirkung der geringen, im Normalserum vorhandenen Mengen von Antihämotoxin (s. u.).

Diese Auffassung, nach welcher die hemmende Wirkung des Normalserums zum Teil auf dem Eiweißgehalte beruhe, hat P. TH. MÜLLER[42] zurückgewiesen, indem er nachzuweisen suchte, dass nicht der Eiweiß-, sondern lediglich der Cholesteringehalt der genannten Körper die Hemmung der Hämolyse bewirke. »Während nämlich die (mit Alkohol) gefällten und wieder gelösten Eiweißkörper des Serums (und Eieralbumins) selbst in großen Dosen jede hemmende Wirkung vermissen ließen, war der alkoholische Extrakt des Serums mit starker antilytischer Kraft begabt«, ja der Extrakt war sogar wirksamer als das Serum, was darauf zurückgeführt wird, dass die hemmenden Substanzen (Lipoide im Serum zum Teil in unwirksamer Form enthalten sein dürften. — Wir müssen hier auf einen wesentlichen Unterschied in der Untersuchungsmethode von ARRHENIUS & MADSEN einerseits und MÜLLER andererseits hinweisen. Während die beiden erstgenannten Autoren mit einer Serumverdünnung von 1 : 100 000 operieren und ausdrücklich angeben, dass ein Betrag von 1,3 Millionstel des Volums der Blutmischung eine Hemmungswirkung erkennen ließ (Zusatz von 0,00013 Serum zu 10 cm^3 Blutaufschwemmung und 0,1 cm^3 einer 0,013proz. Toxinlösung), arbeitet MÜLLER mit Konzentrationen von 0,1—1,4 normalen Pferdeserums. Es können also seine Resultate nur mit jenen verglichen werden, welche ARRHENIUS & MADSEN für höhere Konzentrationen (0,0125—0,5, bei Serum B 0,0062—0,5) des Serums angeben. Diese Wirkung hoher Serumkonzentrationen führen sie aber gar nicht auf den Albumin-, sondern, wie erwähnt, auf den Antihämotoxingehalt zurück.

Wenn nun MÜLLER findet, dass das Cholesterin allein genügt, um die Wirkung des Serums (in den von ihm angewandten Konzentrationen

zu erklären, so könnte dies allerdings mit den Befunden von ARRHENIUS & MADSEN in keiner Weise in Einklang gebracht werden. Doch sei darauf aufmerksam gemacht, dass die beiden Autoren ausdrücklich erklären, dass sie in einer Konzentration von 0,5 Serum (50000 Teile einer 100000fachen Verdünnung) infolge der Färbung der Flüssigkeit keine sicheren Resultate mehr erhalten. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass MÜLLER, während die beiden Verfasser die Farbintensität als Maß nehmen und bei Anwendung verschiedener Hämotoxinmengen den Grad der Herabsetzung der Hämolyse quantitativ aus der Farbintensität bestimmen, im Gegensatz zu ihnen stets die doppelte lösende Dosis Hämotoxin verwendet. Um ihre Versuche zu entkräften, müsste zum mindesten die Anwendung der gleichen Methode gefordert werden.

Nicht anders steht es mit den Versuchen, welche sich auf die Verwendung der Alkoholfällung beziehen. Das so gefällte Eiweiß wird, ehe noch Koagulation eingetreten ist, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und auf seine Hemmungskraft untersucht. Eine Fällung mit Alkohol, auch wenn sie nicht bis zur Koagulation fortgeschritten ist, kann immerhin eine so hochgradige physikalische oder chemische Veränderung (Aenderung der Lösungsverhältnisse*), Aenderung der Molekularstruktur) zur Folge haben, dass die von ARRHENIUS & MADSEN supponierte Proteïdverbindung nicht mehr zu stande kommen kann.

Diese, wie in den theoretischen Ausführungen bereits erwähnt wurde, prinzipiell außerordentlich wichtige Streitfrage, ist also durchaus noch nicht erledigt, sondern würde neue Untersuchungen erfordern. Die Frage aufgeworfen zu haben, bleibt das Verdienst der Arbeit MÜLLERS.

B. Wirkung der Hämotoxine im Tierkörper.

Die ersten systematischen Untersuchungen über die Wirkungsweise der hämolysierenden Bakterieninfiltrate im Tierkörper wurden von CH. TODD[20] und KRAUS & LUDWIG[22] fast gleichzeitig und unabhängig voneinander veröffentlicht. Die Resultate ihrer Beobachtungen stimmten überein: Die Hämolyse erfolgt auch im Tierkörper und äußert sich bei intravenöser Injektion in Hämaturie und Hämoglobinurie (Ausscheidung von Blutkörperchen und Hämoglobin), sowie sekundärer Anämie (Makro-, Mikro-, Poikilocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen, sowie Verminderung der Zahl der Erythrocyten). Schon CESARIS-DEMEL[53] hatte eine Ansammlung von Hämosiderin in der Milz bei Tieren, die mit Bakterienfiltraten (Staph., Pneum.) injiziert worden waren, konstatiert. CZECZOWICZKA[59] fand außer dieser Vermehrung des Hämosideringehaltes eine Alteration des Knochenmarkes, durch welche sich das Fettmark in lymphoides umwandelt. Die übrigen Erscheinungen (Fettdegeneration u. s. w.) wiesen nichts Besonderes auf. — Auch die Resultate STRENGS[60] decken sich mit den erwähnten.

Mit Recht wird von den Autoren auf die Bedeutung hingewiesen, welche diese Wirkung der Bakterien auf die Erythrocyten im Verlaufe von Infektionskrankheiten haben kann. Aber auch bei Anämien scheinbar nicht infektiösen Ursprunges können nicht pathogene Mikroorganis-

*) Nach den ultramikroskopischen Untersuchungen von L. MICHAËLIS (Deutsche med. Wochenschr., Nr. 42) scheint ein Teil des Eiweißes in gelöster Form vorhanden zu sein. Durch Ausfällung und Suspension könnten sich z. B. diese Verhältnisse ändern.

men durch ihre blutlösende Eigenschaft das Krankheitsbild möglicherweise hervorrufen, was noch wahrscheinlicher wird, wenn wir eine Thatsache berücksichtigen, welche SCHUR[28] näher untersucht hat.

Injiziert man nämlich einem Kaninchen von 1 kg Körpergewicht nur 2 ccm eines Hämotoxins (Staphylokokkenfiltrat), von dem zwei Tropfen im stande sind 5 cm³ einer 5proz. Blutaufschwemmung vollständig zu lösen, so erhält man bei dem Tiere die Erscheinungen der Anämie (nach ca. 5—6 Tagen). Dies ist nur so zu erklären, dass sich das Hämotoxin auf sämtliche Blutkörperchen in gleicher Weise verteilt und diese — ohne sie zu lösen — doch so weit schädigt, dass sie nachträglich im Organismus zerstört werden.

Wir haben bei der Besprechung der Relation zwischen Blutmenge und Hämotoxinmenge gehört, dass bei gleichbleibender Toxindosis für steigende Blutzufuhr ein Optimum besteht, oberhalb dessen der Effekt der Hämolyse immer kleiner wird. Dies gilt aber nur für die gleiche Beobachtungsdauer. Es äußert sich nämlich, wie sich experimentell nachweisen ließ, der Wirkungswert einer bestimmten Hämotoxinmenge hauptsächlich in der Schnelligkeit, mit der die Lösung erfolgt. Bei genügend langer Beobachtungsdauer wächst nun die Wirkung kleiner Dosen fast unbegrenzt. Allerdings muss hier darauf aufmerksam gemacht werden, dass diese Wirkung in vitro beobachtet wurde, wo, wie der Autor selbst meint, der Prozess als katalytische Beschleunigung der Spontanhämolyse aufzufassen ist. Ob eine solche im Tierkörper normalerweise erfolgt, ist zum mindesten unbewiesen.

II. Antihämotoxin.

1. Antihämotoxine normaler Sera.

Der Gehalt normaler Sera (Pferdeserum u. a.) an Antihämotoxinen, und zwar in auffallend großen Mengen, wurde zuerst von KRAUS und CLAIRMONT[9] konstatiert. NEISSER[11], NEISSER & WECHSBERG[10] wiesen nach, dass ein und dasselbe normale Serum verschiedenen Hämotoxinen gegenüber verschieden stark wirkt. Sie zeigten ferner, dass Serum, dem man zuerst Staphylokokkenhämotoxin in genügender Menge zusetzt, so dass bei weiterem Zusatz eine Neutralisierung desselben nicht mehr stattfindet, von seiner Wirksamkeit gegen Tetanushämotoxin nichts eingebüßt hat. Aus diesen Befunden ergab sich, dass die Wirkung des Normalserums auf verschiedene Bakterienhämotoxine, auf verschiedene Bestandteile des Serums zurückgeführt werden muss, woraus man auf eine Verschiedenheit der Antihämotoxine des Normalserums schließen darf. KRAUS & CLAIRMONT, welche diese Befunde bestätigten, brachten noch weitere Beweise für die Verschiedenheit der Antihämotoxine des Normalserums.

Schon bei der Besprechung des Einflusses der Eiweißkörper auf die Hämotoxine wurde die Ansicht von ARRHENIUS & MADSEN (s. S. 305) mitgeteilt, aus welcher hervorgeht, dass die hemmende Wirkung des Serums auf zwei Komponenten zurückzuführen sei: 1. den Albumingehalt; 2. den spärlicheren Gehalt an Antihämotoxin, das als identisch mit dem Antihämotoxin des Immunserums aufgefasst wird. Während die Behauptung, die eine der beiden Komponenten sei das Serumalbumin, von P. TH. MÜLLER in Zweifel gezogen wurde (vgl. S. 306), scheint aus den oben angeführten Gründen die Existenz des Antihämotoxingehaltes im Normalserum festzustehen.

In welcher Beziehung die ätherlöslichen Bestandteile des Serums zu seinem antihämolytischen Vermögen stehen, darüber wurden erst in allerneuester Zeit einige Versuche von EISLER angestellt. Während die Hämolyse durch Tetanushämotoxin durch den Aetherextrakt des antihämotoxischen Serums (Pferdeserum) gehemmt wurde, gelang es nicht, eine solche Hemmung bei Staphylokokkenhämotoxin zu erzielen. Ebensowenig hemmte der Aetherextrakt des Schweineserums Vibriohämotoxin.

Das Vorkommen und die spezifische Wirkung der normalen Antihämotoxine gewinnen noch an Interesse, wenn man sie mit einer Thatsache zusammenhält, die sich aus den Untersuchungen ergiebt, welche den Nachweis der Identität der normalen Antihämotoxine mit den durch Injektion gewonnenen »Immunantitoxinen« sehr wahrscheinlich machen. KRAUS & LIPSCHÜTZ[19a] haben nämlich gezeigt, dass normales Antihämotoxin und Immunantihämotoxin gleich schnell von dem zugehörigen Hämotoxin gebunden werden (also gleiche »Avidität« zu demselben besitzen). Der Unterschied zwischen beiden äußert sich nur darin, dass das erstere schwächer wirkt, also mehr davon gebraucht wird, um gleiche Schutzwirkung zu erzielen.

2. Immunantihämotoxin: Darstellungsmethode.

Injiziert man Tieren ein Bakterienhämotoxin (die Menge richtet sich nicht nur nach dem Gehalte an Hämotoxin, sondern auch nach der sonstigen Giftigkeit) und macht nach ein bis zwei Injektionen einen Aderlass, so enthält das Serum des Tieres einen Körper, der das zur Injektion verwendete Hämotoxin neutralisiert, und zwar spezifisch. Auch mit unwirksam gewordenen Hämotoxinen (»Toxoiden«, z. B. Erwärmen u. s. w.) lassen sich Antihämotoxine erzeugen (VOLK & LIPSCHÜTZ[57]).

Allgemeine Eigenschaften der Antihämotoxine (NEISSER & WECHSBERG[10]).

1. Die Antihämotoxine schützen nicht nur die eigene, sondern alle Blutarten gegen die Auflösung durch das entsprechende Hämotoxin. (Da viele Sera Hämolysine für Blutarten anderer Tiere enthalten, muss vor der Prüfung der Antihämotoxinwirkung durch Erwärmen auf 56° inaktiviert werden.)

2. Das Antihämotoxin ist gegen Temperaturen von 58° beständig (58°, $1/_2$ Stunde). Mischt man Hämotoxin mit Antihämotoxin, so wird durch die Erhitzung **kein** Antitoxin frei.

3. Alle Antihämotoxine sind spezifisch, auch die normaler Sera.

Wirkungsweise der Antihämotoxine im Reagensglase. Untersuchungsmethode.

1. »Auswertung« des Antihämotoxins (Wirkungswert bei Zusatz vor dem des Hämotoxins).

Die ursprünglich von MADSEN angewendete Methodik der Untersuchungen, die später KRAUS & LIPSCHÜTZ[19a] mit einigen Aenderungen übernommen haben, war folgende: zunächst wurde eine Hämotoxinmenge festgestellt, die bei 13° in 10 ccm des 5proz. Kaninchenblutgemisches eine starke Lösung hervorruft — (Intensität $1/_{60}$, Bestimmung s. oben. KRAUS & LIPSCHÜTZ benutzten zur Bestimmung der Farbintensität das Hämoglobinometer von FLEISCHL) —, ferner die Antitoxinmenge, welche

nötig ist, diese Lösung zu verhindern, wenn zu den Blutkörperchen zuerst das Antihämotoxin, dann das Hämotoxin hinzugefügt wird. Hierbei wurde die vollkommen neutralisierende Dosis (Farbintensität Θ), die von der halben Schutzwirkung (Nuance $^1/_{120}$), und die vollkommen unwirksame ($^1/_{60}$) bestimmt.

2. Wirkung des Antihämotoxins bei Zusatz nach erfolgtem Hämotoxinzusatz. Nach dieser »Auswertung« wird zu einer bestimmten Menge Kaninchenblutaufschwemmung Hämotoxin zugesetzt, und nach gewissen Zeitintervallen wechselnde Mengen von Antitoxin. Gleichzeitig muss zur Kontrolle diejenige Menge von Blutkörperchen bestimmt werden, welche schon vor dem Zusatz von Antihämotoxin in Lösung geraten war, was man nach Abzentrifugieren der roten Blutkörperchen durch Bestimmung des Hämoglobingehaltes der obenstehenden Flüssigkeit erreicht. Aus dem gewaschenen*) Sedimente lässt sich die bereits gebundene Toxinmenge bestimmen, indem man es wieder mit NaCl aufnimmt, und bei 13° über Nacht stehen lässt. Dann wird die Toxinmenge aus der Farbintensität der Lösung bestimmt.

Aus den Untersuchungen MADSENS ergiebt sich nun, dass innerhalb der ersten 15 Minuten die hämolytische Wirkung des Tetanusfiltrates durch Antihämotoxin aufgehoben werden kann. Während dieser Zeit waren, wie die Kontrollen zeigten, bereits erhebliche Mengen Hämotoxin von den roten Blutkörperchen gebunden worden. Eine Hämolyse war zu dieser Zeit noch nicht erfolgt, aber auch während diese im Gange war (nach 30 Minuten, sogar nach 1—2 Stunden), konnte mit großen Dosen Antihämotoxin eine Schutzwirkung erzielt werden. KRAUS & LIPSCHÜTZ[191] zeigten, dass die Schutzwirkung auch bei anderen Hämotoxinen zu erreichen ist (Staphylokokken-, Vibrionenfiltrate), und verglichen die neutralisierenden Wirkungen der Antihämotoxine bei verschiedenen Hämotoxinen. MADSEN brauchte nach 5 Minuten ungefähr das Doppelte, nach 15 Minuten das Dreifache, nach 30 Minuten das Fünffache derjenigen Antitoxinmenge, welche bei sofortigem Zusatz den gleichen Effekt hatte. KRAUS & LIPSCHÜTZ vermochten bei ihren Versuchen mit Tetanushämotoxin die 5 Minuten exponierten Blutkörperchen selbst mit der 100fachen, im Versuche mit Vibrionenhämotoxin mit der tausenfachen neutralisierenden Dosis vor der Auflösung nicht zu schützen. Dagegen genügte bei Staphylokokkenfiltraten 5 Minuten nach Zusatz des Hämotoxins schon die zehnfache, nach 10 Minuten die tausendfache Dosis. Wie die Autoren weiter zeigen, erfolgt bei verschiedenen Giften trotz sofortiger Bindung doch nicht gleichzeitig Hämolyse, was sie auf die Verschiedenheit der gebundenen Toxinmengen und den Grad der Zellschädigung zurückführen (so z. B. wird vom Vibrionenlysin in der Zeiteinheit mehr gebunden als vom Tetanuslysin, vgl. dazu die Bindungsversuche von VOLK). Der Heilerfolg hängt dann von dem Grade der Zellschädigung ab, die ihrerseits um so schneller fortschreitet, je wirksamer**) das Hämolysin ist (»Toxizität«) und je schneller es sich in der Zeiteinheit mit der Zelle verbindet (Bindungsgeschwindigkeit, »Avidität«).

Die Neutralisierung des Hämotoxins durch Antihämotoxine. Die Frage über die Wirkungsweise des Antihämotoxins ist in jüngster

*) Um das Hämotoxin zu entfernen. Meist genügt zweimaliges Waschen, wovon man sich überzeugen kann, indem man das Waschwasser (NaCl-Lösung!) wieder mit 5 % Blutkörperchen versetzt und bei 37° stehen lässt.

**) Die Wirksamkeit lässt sich nach dem Grade der Zellschädigung beurteilen, den gleiche Toxinmengen in gleichen Zeiten hervorzurufen im stande sind.

Zeit zum Ausgangspunkte einer Reihe von Untersuchungen gemacht worden, deren Resultate hier wiedergegeben werden sollen, da mit Hilfe der Bakterienhämotoxine zum ersten Male versucht wurde, die physikalischen Gesetze zu ermitteln, welche bei der Neutralisierung von Toxinen durch spezifische Gegengifte gelten. Die berechtigten Einwände, welche gegen diese Versuche erhoben wurden, müssen uns davor bewahren, vorzeitige Schlüsse auf das Wesen der Hämotoxine und Antitoxine zu ziehen. Dieselben sollen später zur Sprache kommen.

Madsen[8] hat nach dem Muster der Versuche Ehrlichs mit Diphtherietoxin und -antitoxin folgenden Versuch angestellt: Er fügte zu 2 ccm eines Tetanushämotoxins 0,1 ccm Antitoxin, von dem 1,3 ccm auf einmal hinzugefügt zur Neutralisation ausreichten, also $^1/_{13}$ der neutralisierenden Dosis. Es zeigte sich, dass das Toxin nach diesem Zusatze die Hälfte seiner Wirkung eingebüßt hatte. Bei Zusatz des fünften Teiles der neutralisierenden Dosis (0,25) betrug der Verlust $^9/_{10}$ der ursprünglichen Wirkung, bei Hinzufügung etwa der Hälfte war der Verlust $^{99}/_{100}$. Weitere Versuche zeigten, dass nach Zusatz des fünften Teiles der neutralisierenden Dosis (Verlust an Toxin = $^9/_{10}$) ein Teil dieser Mischung nur bei 37° dieselbe Wirkung hat wie $^1/_{10}$ Vollgift, während bei Temperaturen unter 10° wohl $^1/_{10}$ des Vollgiftes zu lösen vermag, nicht aber ein Teil der genannten Mischung. Setzt man hingegen weniger als den fünften Teil der neutralisierenden Dosis zu, so ändern sich zwischen 0° und 37° die Werte nicht. Madsen schließt nun in seiner ersten Arbeit aus diesem Verhalten in Analogie mit Ehrlich auf die Gegenwart mehrerer Gifte von verschiedener Wirkungskraft, und teilt zunächst den ganzen Giftgehalt in zwei Hälften, von denen der einen eine bedeutend größere hämolytische Kraft zugeschrieben wird als der zweiten. Die erste Hälfte besteht wieder aus drei Gruppen von verschiedener Lösungskraft. (»Prototoxin«, etwa $^1/_{13}$ der gesamten Toxinmenge, von starker Wirkung, welche die Hälfte der Gesamtwirkung ausmacht. Die Widerstandsfähigkeit des Prototoxins ist gering. — »Deuterotoxin«, etwa $^1/_9$ des Giftes, von geringerer Wirksamkeit und größerer Resistenz, und »Tritotoxin«, $^1/_4$ der Gesamtmenge und mit $^1/_{10}$ des Wirkungswertes. Die Bindung an die roten Blutkörperchen erfolgt bei dem Tritotoxin nur schwach, die Lösung nicht unter 10°.) Von sehr geringem Wirkungswerte ist die zweite Hälfte, das »Toxon«.

Diese Annahme von vier Giften, die der Vorstellung Ehrlichs über Diphtherietoxin folgt, lässt Madsen später fallen, und führt in seiner vielfach erwähnten Arbeit mit Arrhenius die Erscheinung, dass der zuerst abgesättigte Teil des Giftes der am meisten toxische zu sein scheint, auf einen einfachen chemischen Gleichgewichtszustand zurück, bei welchem das Guldberg-Waagesche[61] Massenwirkungsgesetz gilt. Dieses besagt, dass die aktive Masse eines Körpers (seine Konzentration) maßgebend für den Einfluss auf den Gleichgewichtszustand ist. Die Berechtigung, das Massenwirkungsgesetz auf die Einwirkung von Antihämotoxin auf Hämotoxin anzuwenden, leiten Arrhenius & Madsen aus der Uebereinstimmung einer Kurve ab, die man erhält, wenn man die Giftigkeitsabnahme bei Zusatz von Antihämotoxin prüft, mit jener, welche das Gleichgewicht zwischen einem teilweise dissoziierten Körper und seinen Dissoziationsprodukten darstellt.

Um diese Kurve zu konstruieren, wurden in einer Mischung von Hämotoxin und Antitoxin, welche bestimmte Grade der Hämolyse hervorzurufen im stande ist, die Antitoxinmengen variiert, und nun unter-

sucht, wie viel ccm von diesen Gemengen (x) notwendig sind, um den gleichen Grad von Hämolyse hervorzurufen. Auf diese Weise kann man einen Schluss auf die Giftigkeit (G) der genannten Mischungen machen, welche der Menge der gebrauchten Mischung (x) unter sonst gleichen Bedingungen umgekehrt proportional ist $\left(G = \frac{1}{x}\right)$. Da aber hierbei durch Zusatz von x ccm der Mischung das Volumen $\frac{10 + x}{10}$ mal so groß wird, würden bei gleicher Farbintensität in demselben Verhältnisse mehr Blutkörperchen aufgelöst werden, also mehr Gift notwendig sein. Die Giftigkeit der Mischung würde demnach im gleichen Verhältnisse zu gering erscheinen, als dies thatsächlich der Fall ist. Man muss also die für die Giftigkeit erhaltene Zahl noch mit diesem Faktor multiplizieren: $G = \frac{1}{x} \cdot \frac{10 + x}{10}$ *).

Bei diesen Untersuchungen ergab sich nun, dass die Werte von x stetig und allmählich wachsen, also auch die Werte für die Giftigkeit G stetig und allmählich abnehmen. Hierbei stimmten die empirisch gefundenen mit den berechneten Werten (innerhalb der Fehlergrenzen) überein.

In einer Kurve, in welcher die in den Mischungen verwendeten Antitoxinmengen (n) auf der Abszisse und die Werte für die Giftigkeit (G) auf der Ordinate aufgetragen werden, lässt sich die gefundene Gesetzmäßigkeit graphisch darstellen. Auf diese Weise wurde die erwähnte Kurve erhalten.

Zur Anwendung des Guldberg-Waageschen Gesetzes auf die Bindung von Toxin an Antitoxin sei kurz das Beispiel erwähnt, das van t'Hoff[62] anführt.

Bei der Umwandlung von Alkohol durch Säure in Ester und Wasser besteht dann Gleichgewicht, wenn sich die aktiven Massen auf beiden Seiten in ihrer Wirkung ausgleichen: Alkohol + Säure $\rightleftarrows$ Ester + Wasser, (worin $\rightleftarrows$ die Reversibilität des Prozesses bezeichnet).

Die Ableitung des Guldberg-Waageschen Gesetzes lässt sich auf zweierlei Weise geben, und zwar auf kinetischem und thermodynamischem Wege (Van t'Hoff[62]). Die theoretische Ableitung gilt eigentlich für Gleichgewichtserscheinungen bei Gasgemischen, und lässt sich daher auf Lösungen »nur für den Idealfall äußerster Verdünnung entwickeln«. Wir können hier nur auf die einfachere, kinetische Ableitung eingehen:

Versteht man unter Konzentration einer verdünnten Lösung die in der Volumseinheit enthaltene Menge der Moleküle, welche das Bestreben haben, möglichst weit auseinander zu fliehen, und setzt man zu einer solchen Lösung eine zweite von bestimmter Konzentration, deren Moleküle mit denen der ersten reagieren (sich verbinden, wobei die Verbindung teilweise wieder zerfällt), so kann man das sich einstellende Gleichgewicht als Folge von zwei mit gleicher Geschwindigkeit vor sich gehenden entgegengesetzten Reaktionen auffassen. Je größer dabei die Konzentrationen (die Zahl der Moleküle), um so mehr Moleküle werden in der Zeiteinheit aufeinander treffen, miteinander reagieren. Da zur Vollziehung der Reaktion die Wirkungen beider Lösungen in Betracht kommen, so ist die in der Zeiteinheit umgewandelte Menge (bei gleicher

---

*) Eine ausführliche Darstellung mit Anführung der gefundenen Werte siehe bei Hamburger, Osmot. Druck u. Ionenlehre, 3. Bd., S. 370 ff.

Temperatur u. s. w.) der Zahl von Zusammenstößen der Moleküle, also ihren Konzentrationen, proportional. (Dies gilt, wie erwähnt, nur für hohe Verdünnungen.) Im obigen Falle für das Zeitteilchen dt:

$$d\,C_{\text{Ester}} = k_1\,C_{\text{Alkohol}}\,C_{\text{Säure}} \cdot dt$$

oder:

$$\frac{dC_E}{dt} = k_1\,C_A\,C_S. \tag{1}$$

Neben dieser Esterbildung kommt es auch zum Zerfall des gebildeten Esters, (reversibler Prozess), für den dieselbe Ueberlegung gilt:

$$-\frac{d\,C_E}{dt} = k_2\,C_{\text{Ester}}\,C_{\text{Wasser}}. \tag{2}$$

Besteht Gleichgewicht, so wird: 1. = 2.

also:

$$k_1\,C_A\,C_S = -\,k_2\,C_E\,C_W$$

oder:

$$\boldsymbol{C_A C_S} = -\frac{k_1}{k_2}\,C_E\,C_W = \boldsymbol{K C_E C_W}.$$

Darin ist $K \left(-\frac{k_1}{k_2}\right)$ eine Konstante, die »Dissociationskonstante«, abhängig von der Natur der reagierenden Körper. —

In der referierten Arbeit machen ARRHENIUS & MADSEN die Annahme, dass sich ein Molekültoxin und ein Molekülantitoxin zu zwei Molekülen, Toxin = Antitoxin, vereinigen. Entstehen dabei gleiche Moleküle, so erhalten wir rechts das Quadrat der Konzentrationen:

$$C_{\text{Toxin}} \cdot C_{\text{Antitoxin}} = K\,C_{\text{Toxin}-\text{Antitoxin}} \cdot C_{\text{Toxin}-\text{Antitoxin}} = K\,C^2_{\text{Toxin}-\text{Antitoxin}}.$$

Drücken wir die Konzentrationen durch die Menge der Volumseinheit aus, so erhalten wir nach den beiden Autoren:

$$\frac{\text{freies Toxin}}{\text{Vol.}} \cdot \frac{\text{freies Antitoxin}}{\text{Vol.}} = K \left(\frac{\text{Toxin} - \text{Antitoxin}}{\text{Vol.}}\right)^2 \text{ — *}.$$

Eine zur Erleichterung des Verständnisses der Formel sehr geeignete Ableitung derselben giebt übrigens HAMBURGER[62a].

In der Formel wird das freie und chemisch gebundene Hämotoxin (»Toxin«) folgendermaßen berechnet: setzt man zu 10 cm³ Blutaufschwemmung 0,23 Hämotoxin, so dass eine bestimmte Lösung erzielt wird, und versteht man unter Einheit der Toxinmenge jene, welche in 1 cm³ einer 1proz. Lösung von Tetanushämotoxin enthalten ist, so enthält diese Mischung in 1 cm³ . . . $\frac{0{,}23}{10{,}23}$ solcher Einheiten. Neutralisiert man nun einen Teil des Toxins durch Antitoxin, so muss man jetzt eine andere Menge (x) zusetzen, um die gleiche Farbintensität bei der Hämo-

*) In einer späteren Arbeit: Acad. royale des sciences et des lettres de Danemark, 1904, No. 4, finden sie (für Diphtherietoxin), dass nicht gleiche, sondern verschiedene Moleküle entstehen: Toxin + Antit. = »Titoxin« + »Toxinan«. Sind die Konzentrationen der entstandenen Moleküle gleich, so ändert sich die Formel nicht wesentlich, da wir die Konzentration des einen für die des anderen einsetzen können;

$$\frac{\text{Toxin}}{\text{Vol.}} \cdot \frac{\text{Antit.}}{\text{Vol.}} = K\,\frac{\text{Titoxin}}{\text{Vol.}} \cdot \frac{\text{Toxinan}}{\text{Vol.}} = K \left(\frac{\text{Titoxin}}{\text{Vol.}}\right)^2.$$

lyse zu erhalten. Es enthält dann die Mischung in 1 cm³ ... $\frac{x}{10+x}$ Einheiten.

Da die Hämolyse die gleiche ist, muss der Betrag an freiem Toxin in beiden Fällen gleich sein, also auch im zweiten Falle (nach der Neutralisierung): $\frac{0,23}{10,23}$. Die Menge des gebundenen Toxins ist dann gleich der Differenz aus dem gesamten hinzugefügten und dem freien Toxin:

$$\frac{x}{10+x} - \frac{0,23}{10,23} \ldots$$ (Menge des gebundenen Toxins (die des gebundenen Antitoxins ist selbstverständlich dieselbe!).*)

Bei der Bestimmung der Gesamtmenge des in der Lösung vorhandenen Antitoxins müssen wir auf die Verdünnung durch Zusatz zu der Toxinlösung Rücksicht nehmen. Setzt man zu 4 cm³ Hämotoxin n cm³ Antitoxin, so entsprechen $\frac{n}{4}$ cm³ ... der Hämotoxineinheit. Nimmt man weiter an, dass 1 cm³ der Lösung von Antitoxin ... p cm³ einer 1 proz. Tetanushämotoxinlösung äquivalent sind, so sind in jedem cm³ der Lösung: $\frac{n}{4} \cdot \frac{x}{10+x} \cdot p$ Teile Antihämotoxin vorhanden.

Von diesem Betrage müssen wir die Menge des an Hämotoxin gebundenen Antitoxins (s. o.) abziehen, um die Konzentration des freien Antitoxins zu erhalten:

$$\frac{x}{10+x} - \frac{0,23}{10,23} \ldots \text{Menge des gebundenen Antihämotoxins} \quad (1)$$

$$\frac{n}{4} \cdot \frac{x}{10+x} \cdot p \ldots \text{Menge des gesamten Antihämotoxins} \quad (2)$$

$$2.-1. \quad \frac{n}{4} \cdot \frac{x}{10+x} \cdot p - \left(\frac{x}{10+x} - \frac{0,23}{10,23}\right) \ldots \text{Menge d. freien Antihäm.} \quad (3)$$

$$\frac{0,23}{10,23} \ldots \text{Menge des freien Hämotoxins} \quad (4)$$

In die oben abgeleitete Formel eingesetzt:

$$\frac{0,23}{10,23} \cdot \left[\frac{n}{4} \cdot \frac{x}{10+x} \cdot p - \left(\frac{x}{10+x} - \frac{0,23}{10,23}\right)\right] = K\left(\frac{x}{10+x} - \frac{0,23}{10,23}\right)^2.$$

Darin lassen sich K und p berechnen: $p = 14,55$, d. h. 1 Teil Antitoxin ist 14,55 cm³ der willkürlich angenommenen Toxineinheit äquivalent. — $K = 0,115$. — Mit Hilfe dieser Werte wieder G und x für verschiedene Werte von n. Die Uebereinstimmung zwischen den berechneten und empirisch gefundenen Werten ist außerordentlich gut.

*) Wie die Autoren annehmen. Doch geraten sie bei Bestimmung der empirischen Gleichung für die Reaktionsgeschwindigkeit mit dieser Annahme in Widerspruch. Da sie dort finden, dass zwei Moleküle des Hämotoxins durch einen geringen Bruchteil Antitoxin gebunden wird, erscheint die ganze folgende Berechnung hinfällig (vgl. S. 315). Auch die später zu besprechenden Befunde von Pick & Schwoner sprechen gegen die Verallgemeinerung der Annahme einer einfachen Bindung.

Um die Aehnlichkeit*) zwischen der Neutralisation von Hämotoxin durch Antitoxin und einer schwachen**) Base, durch eine schwache Säure noch besser zu illustrieren, wurde von den beiden Autoren NH_3 als »Hämolysin« verwendet und durch Borsäure neutralisiert. In diesem Falle ist p bekannt (es verbindet sich ein Molekül NH_3 mit einem Molekül H_3BO_3). Die Resultate stimmen mit den für Hämotoxin und Antihämotoxin gewonnenen überein: Bei Zusatz von 1 Aequivalent Borsäure bleibt die Hälfte der Base frei, bei Zusatz von 2 Aequivalenten: $\frac{1}{3}$, bei 10 . . . $\frac{1}{11}$, mit einem Worte: es stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein.

Wärmeentwicklung bei der Verbindung: Aendert man die Temperaturen, so ändert sich K; aus dieser Aenderung kann man die Wärmemenge berechnen, welche frei wird, wenn sich 1 Gramm = Molekültoxin mit 1 Gramm = Molekülantitoxin verbindet. Es wird dabei eine Wärmemenge von 600 Cal. frei, d. i. etwa die Hälfte der durch Neutralisation einer starken Base entwickelten, also eine sehr bedeutende. In alten Hämotoxinlösungen ist der Wert für p derselbe, wie in frischen (wenn es in Lösung aufbewahrt wird). Es wird also kein antitoxinbindendes Molekül zersetzt. Wohl aber büßt die Lösung an hämolysierender Kraft ein (s. o.), was vielleicht von einer Umwandlung in eine weniger toxische metamere Verbindung herrührt. Die Reaktionsgleichung ändert sich für solche Lösungen, die Gemische aus Toxin und Toxoid darstellen, nur insofern, als die bei der Reaktion von Toxin einerseits, Toxoid andererseits mit Antitoxin entstehenden Moleküle zum Teil verschieden sind, wie ARRHENIUS & MADSEN in einer anderen Arbeit für Diphtherietoxin zeigen. Die Konstante K ändert sich nur wenig. (Toxin + Antitoxin = »Titoxin« + »Toxinan«, dagegen: Toxoid + Antitoxin = »Titoxin« + »Toxoidan«.) Gegen diese Einführung einer mittleren Dissociationskonstante für eine Mischung von Toxin und Toxoid hat NERNST[63] Einsprache erhoben. Nach den Untersuchungen OSTWALDS müssten die Dissociationskonstanten sowohl des Toxins, wie des Toxoids, jede ihrer Größe entsprechend eingeführt werden, da das Gemisch von Toxin und Toxoid dem einer starken mit einer schwachen Säure gleichzusetzen wäre.

Reaktionsgeschwindigkeit bei der Verbindung von Toxin mit Antitoxin: Lässt man ein Hämotoxin mit Antitoxin stehen, so nimmt die Toxizität des Gemisches um so mehr ab, je länger man das Antitoxin einwirken lässt. Diese Abnahme der Toxizität dauert um so länger, je mehr Antitoxin in der Mischung ist. Wählt man die Temperatur konstant und beobachtet während einer bestimmten Zeit (z. B. bei 6° . . . 125 Min., bei 24,5° . . . 50 Min.), so kann man die Reaktionsgeschwindigkeit berechnen, wenn man die Menge des zugefügten Antihämotoxins variiert. Es gilt hier das Massenwirkungsgesetz für den Verlauf unvollständiger Reaktionen. Es besagt, dass für den Fall, als eine chemische Lösung bei konstanter Temperatur nicht bis zum völligen Verschwinden der reagierenden Substanzen abläuft, sondern früher Halt macht: die Reak-

---

*) Es handelt sich nur um eine Aehnlichkeit der Erscheinung, die Art der Bindung bleibt dabei unberührt.

**) Würde man mit starken Basen und starken Säuren operieren, so würde $K = 0$ (annähernd), weil eben sehr wenig Base frei bleibt.

tionsgeschwindigkeit in jedem Augenblicke gleich dem Produkte der Konzentrationen der Molekülgattungen ist, vermindert um das Produkt der Konzentrationen der sich bildenden, jedes Produkt mit einem Proportionalitätsfaktor multipliziert:

$$\frac{dx}{dt} = k\,(a - x)\,(b - x) \cdots - k_1\,(a' + x)\,(b' + x) \cdots$$

Darin ist x die Zahl der zur Zeit t umgesetzten Moleküle, $a, b, \cdots$ die Anfangskonzentrationen (die der Zeit $t = 0$ entsprechen), der sich umsetzenden, $a'\ b'$ diejenigen der sich bildenden Molekülgattungen. Unter der Annahme, dass wir nur zwei Molekülgattungen haben, die sich umsetzen, und dass sich keine neuen Moleküle bilden (also $a' = 0$, $b' = 0$), vereinfacht sich die Formel:

$$\frac{dx}{dt} = k\,(a - x)\,(b - x) - k_1\,x^2.$$

Wie Arrhenius & Madsen zeigen, folgt die Reaktionsgeschwindigkeit nicht dieser Formel, sondern verhält sich, als ob stets zwei Moleküle des Hämotoxins durch einen außerordentlich geringen Bruchteil des Antitoxins gebunden würden. Es hat nämlich die empirisch gefundene Differentialgleichung für die Reaktionsgeschwindigkeit die Form: $\frac{dx}{dt} = K\,(a - x)^2$. In dieser Gleichung kommt also nur a, die anfängliche Hämotoxinmenge vor, und die zur Zeit t gebundene Toxin-Antitoxinmenge, nicht aber b, die anfängliche Antitoxinmenge. Das widerspricht dem oben erwähnten, aus dem Massengesetze gezogenen Schlusse, dass sich 1 Molekül-Hämotoxin mit 1 Molekül-Antihämotoxin unter Bildung von 2 Molekülen vereinigt (s. S. 312).

Auf diesen Widerspruch wurde bereits oben hingewiesen. Er wird begreiflich, wenn man sich der von den Autoren gemachten Annahme erinnert, dass Toxin durch Antitoxin wie eine schwache Base durch eine schwache Säure, also allmählich, neutralisiert wird, während nach Ehrlichs früherer Annahme die Vereinigung sehr schnell verläuft. Auch nach neueren Untersuchungen (an Diphtherietoxin) erfolgt die Absättigung durch Antitoxin sehr rasch (Pick & Schwoner[631]). Besteht Ehrlichs Annahme auch für Hämotoxin zu Recht, so mussten Arrhenius & Madsen gerade bei der empirischen Ermittelung der Reaktionsgeschwindigkeit eine Gleichung finden, welche mit ihrer Annahme nicht übereinstimmen konnte. Dies war thatsächlich der Fall. Immerhin sei erwähnt, dass andersartige Untersuchungen (v. Dungern[63a], Morgenroth[631]) einen langsamen Verlauf der Reaktion wahrscheinlich machten. Es dürften hier vielleicht mehrere Prozesse nebeneinander ablaufen (vgl. Dungerns Annahme).

Schließlich lässt sich auch die Annahme, »dass wir nur zwei Molekülgattungen haben, die sich umsetzen, und dass sich keine neuen Moleküle bilden« mit jenen Befunden nicht vereinbaren, welche E. P. Pick & Schwoner bei ihren Untersuchungen an mit Antitoxin überkompensierten Gemischen von Diphtherietoxin machten. Es kann nämlich die gleiche Anzahl von Antitoxineinheiten verschiedener Immunsera (Antitoxine) mit ein und demselben Toxin verschiedenwertige Mischungen ergeben. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die eine

Art von Immunseren nur so viel an Antitoxingehalt eingebüßt, als der Menge des zugeführten Toxins entspricht (toxostabile Antitoxine, vorwiegend schwach wirksame Sera), während eine zweite Gruppe bei Zusatz einer gleichen Menge von Toxin einen Mehrverlust von 40—50 % ihres Antitoxingehaltes erfährt (toxolabile Antitoxine, durchwegs hochwertige Sera)*). Zwischen beiden bestehen Uebergänge.

Diese interessante Differenz zwischen verschiedenen Antitoxinen, welche allerdings nur in überkompensierten, nicht in neutralen Gemischen zur Geltung kommt, läßt nach PICK & SCHWONER vermuten, dass durch Anlagerung des Toxins sowohl in neutralen, als auch in überkompensierten Gemischen sekundäre Veränderungen vor sich gehen, die nur in neutralen Gemischen nicht nachweisbar sind. Wenn auch diese Untersuchungen für Diphtherietoxin und -Antitoxin aufgestellt sind, so werden wir doch angesichts solcher Unterschiede in der Absättigung von verschiedenen Antitoxinen durch ein und dasselbe Toxin bei Anstellung quantitativer Untersuchungen mit Antitoxinen anderer Art zu allergrößter Vorsicht gemahnt. Von einer einfachen Umsetzung zweier Molekülgattungen kann nach diesen Befunden wohl nicht mehr die Rede sein.

Einwände gegen die Anwendung des Gesetzes der Massenwirkung auf die Bindung von Hämotoxin durch Antitoxin: Die zahlreichen Einwände, welche gegen die eben referierten Arbeiten von ARRHENIUS & MADSEN gemacht wurden, können hier nur insoweit wiedergegeben werden, als sie sich auf die Untersuchungen über Bakterienhämotoxine beziehen, was um so eher gestattet ist, als L. MICHAELIS[61] in einer kürzlich erschienenen Monographie alle Einwände zusammengestellt und ausführlich besprochen hat. Zur eingehenderen Orientierung über die ganze Frage sei hier auf die erwähnte Schrift verwiesen.

Die Fehler in der Methodik, welche KÖPPE den Autoren vorhält, sind bereits an Ort und Stelle besprochen worden, ebenso ein Einwand NERNSTS bezüglich der unrichtigen Anwendung des Massenwirkungsgesetzes und schließlich der Widerspruch, in den die Autoren mit ihren eigenen Annahmen geraten.

MICHAELIS fügt noch einen weiteren Einwand hinzu, indem er darauf hinweist, dass bei der Bestimmung des freien Toxins nicht berücksichtigt wird, dass dasselbe von den roten Blutkörperchen gebunden wird, was eine Aenderung des Gleichgewichtes zur Folge haben muss, da sich die Verbindung Toxin-Antitoxin sofort weiter dissoziieren müsste.

Die schwerwiegendsten Einwände beziehen sich aber auf die Anwendbarkeit des GULDBERG-WAAGEschen Gesetzes auf die geschilderten Vorgänge. Das Gesetz ist auf thermodynamischer**) Grundlage abgeleitet und hat nur Geltung für Prozesse, welche vollkommen reversibel sind und sich in verdünnten, homogenen Lösungen abspielen.

Umkehrbarkeit der Verbindung: Ob die Verbindung Hämotoxin-Antitoxin reversibel ist, darüber lässt sich noch nicht mit Sicher-

*) Dies geschieht nicht etwa allmählich, sondern sofort nach Zusatz des Toxins. Der Verlust ist stets eine konstante Menge und wird nach partieller Absättigung mit Toxin bei weiterem Zusatz desselben nicht mehr wahrgenommen.

**) Vgl. VAN T'HOFF, Vorlesungen über theoret. u. phys. Chemie, Bd. 1, S. 99 ff., es heißt daselbst ausdrücklich, dass die Anwendung »nur für den Fall äußerster Verdünnung erlaubt« sei.

heit entscheiden. Jedenfalls sprechen gewichtige Gründe dagegen: vor allem die Verankerung des freien Toxins in den Geweben (NERNST[65]), ferner das »DUNGERN-DANYSZsche Phänomen«, dessen Giltigkeit von SACHS[66] für das Tetanushämotoxin nachgewiesen wurde. Es besteht darin, dass bei fraktioniertem Zusatz von Hämotoxin zu Antitoxin zur Neutralisierung des ersteren mehr Antitoxin gebraucht wird, als wenn man das Hämotoxin auf einmal hinzusetzt. Zur Erklärung des Phänomens bedürfen wir — nach EHRLICHS Auffassung — einer Hilfshypothese, nämlich der Existenz von »Toxonen« in der Lösung. Diesen vindiziert EHRLICH eine geringere Giftigkeit und geringere »Avidität« zum Antitoxin, als sie dem Toxin zukommt. Nach seiner Auffassung wird zuerst das freie Hämotoxin sich mit dem Antihämotoxin vereinigen, wenn man die ganze Menge auf einmal zusetzt, während das wenig wirksame Toxon übrig bleibt. Macht man den Zusatz aber nach und nach, so kann die Bindung an das Toxon schon vor sich gegangen sein, wenn neues Hämotoxin hinzugesetzt wird. Dieses kann nicht mehr gebunden werden und bedarf neuen Antitoxins zur Neutralisierung. Wäre nun der Prozess reversibel, so müsste bei Zusatz neuer Toxine eine Umlagerung stattfinden und die Verteilung des Antitoxins auf Toxin und Toxon von neuem erfolgen. — Auf die übrigen Beweise gegen die Reversibilität der Verbindung kann hier nicht eingegangen werden, da sie auf die Bakterienhämolyse nur indirekt Schlüsse gestatten, ebensowenig auf einige Belege, die dafür zu sprechen scheinen, dass unter Umständen eine Umkehrbarkeit des Prozesses doch angenommen werden muss.

Verdünnung und Homogenität des Gemisches: Zunächst wäre die Frage zu erörtern, ob kolloidale*) Lösungen überhaupt als Lösungen aufzufassen sind. Nach L. MICHAELIS[67] deutet die ultramikroskopische Untersuchung darauf, dass wenigstens ein Teil des Eiweißes in gelöster Form vorhanden zu sein scheint, was vom Salzgehalte abhängt, der das Eiweiß in Lösung hält. Von einer Homogenität des ganzen Gemisches kann aber kaum die Rede sein. Uebrigens gelten in kolloidalen heterogenen Systemen nach BREDIG[68] gewisse einfache und spezielle Formen eines scheinbaren Massenwirkungsgesetzes. — Für den Grad der Verdünnung haben wir — die Berechnungen von ARRHENIUS & MADSEN ausgenommen, denen das Gesetz ja zu Grunde gelegt ist — kein absolutes Maß.

Zurückführung des Vorganges auf Adsorptionserscheinungen: Trotz aller angeführten Einwände lässt sich den Untersuchungen von ARRHENIUS & MADSEN ein gewisser Wert nicht absprechen, da sie die Forschung in neue Bahnen geleitet und vor allem auch einige positive Thatsachen zu Tage gefördert haben. BILTZ[69] und seine Mitarbeiter haben in letzter Zeit darauf hingewiesen, dass die Kurven, welche die beiden Autoren für das Hämotoxin und Antitoxin fanden, den bei reinen Adsorptionserscheinungen geltenden Regeln ungemein verwandt sind. Sie zerlegen die »Neutralisierungsvorgänge« in zwei Phasen: Im ersten Stadium wird toxisches Material von dem Antikörper durch Adsorption gebunden, wobei für den Verlauf des Vorganges die Konzentration der Reagentien maßgebend ist. Im zweiten Stadium zerfällt der adsorbierte organische Stoff, und zwar schneller als in freiem Zustande. Bei der Verbindung von Toxin mit Antitoxin ist nun die

*) Dass es sich um solche handelt, dafür spricht die schwere Dialysierbarkeit.

Adsorptionsgeschwindigkeit größer als die Zersetzungsgeschwindigkeit. Daher findet man bei quantitativen Versuchen die Adsorptionsregeln bestätigt. »Hiernach ist die ,Toxin-Neutralisierung' den Erscheinungen der chemischen Dynamik einzureihen, nicht aber den Gleichgewichtserscheinungen.«

Die Wirkung des Antihämotoxins im Tierkörper.

Auch im Tierkörper lässt sich die Wirkung des Hämotoxins durch Antihämotoxin aufheben, wobei geringe Mengen des letzteren genügen, um die Tiere vor der Hämotoxinwirkung (Hämaturie, sekundäre Anämie) zu schützen. Das antilytische Serum kann auch am Tage vor der Injektion des Hämotoxins subkutan verabreicht werden, um die gleiche Wirkung zu entfalten. (Todd[20] l. c., Kraus & Ludwig[19] l. c.

Dass der normale Antihämotoxingehalt des Blutserums eines Tieres die Wirkung des eingebrachten Bakteriohämotoxins aufhebt, wäre von vornherein anzunehmen. Doch haben Kraus & Lipschütz[194] gezeigt, dass solche Tiere zwar keine Schädigung erleiden, dass aber ihr Serum nach Injektion großer Hämotoxinmengen keine Einbuße an Antihämotoxin erfährt. Wahrscheinlich tritt hier die Wirkung des Serums in den Hintergrund gegenüber der der Organe. In diesen haben die genannten Autoren nämlich echte Antitoxine, mit allen Eigenschaften derselben nachgewiesen, und zwar sowohl im Organbrei, als auch in Filtraten aus Kochsalzextrakt. Durch ihre Gegenwart wird auch das rasche Verschwinden der Hämotoxine aus dem Blutkreislauf bei einigen Tieren (Megatherium-Hämotoxin bei Kaninchen z. B.), deren Serum kein normales Antitoxin enthält, erklärt. Eine Abnahme des Antihämotoxingehaltes der Organe nach Injektion großer Hämotoxinmengen konnte allerdings nicht konstatiert werden, so dass der Beweis für die Richtigkeit der Erklärung noch aussteht.

Spezieller Teil.

Bei der Besprechung der Wirkung der einzelnen Bakterienarten auf die roten Blutkörperchen sollen im ganzen und großen zuerst diejenigen besprochen werden, welche echte Hämotoxine bilden. Da jedoch auch innerhalb der einzelnen Stämme diesbezüglich Differenzen vorkommen, indem unter den Hämotoxinbildnern eine Reihe von Stämmen auftreten, bei denen niemals Hämotoxinbildung beobachtet wurde, soll damit nicht etwa gesagt werden, dass alle, oder auch nur die Mehrzahl der betreffenden Mikroorganismen Hämotoxin zu produzieren im stande ist. Es soll vielmehr damit nur angedeutet werden, dass innerhalb der in Rede stehenden Mikroorganismen gleichen Namens bei einzelnen Stämmen mit Sicherheit Hämotoxinbildung nachgewiesen wurde.

Zu einer zweiten Gruppe sollen jene Mikroorganismen zusammengefasst werden, welche sich von den echten Hämotoxinbildnern dadurch unterscheiden, dass die in ihren Kulturfiltraten nachweisbaren Hämolysine (Hämotoxine?) hitzebeständig sind, ohne dass dabei entschieden werden soll, ob es sich um echte Hämotoxine handle, worüber noch vielfach berechtigte Zweifel bestehen, so besonders bei Bacillus pyocyaneus, bei welchem einzelne Autoren die Alkalibildung allein für genügend erachten, die Auflösung der Blutkörperchen zu bewirken.

In eine dritte Gruppe wurden alle jene Mikroorganismen eingereiht, welche keine Hämotoxine produzieren, dennoch aber unter bestimmten Bedingungen die roten Blutkörperchen aufzulösen vermögen. Einige davon, so die Streptokokken, lösen die Erythrocyten auch in Bouillonkulturen auf, doch ist der sichere Nachweis, dass die Trennung eines blutkörperchenlösenden Agens von den Bakterienleibern möglich ist, bisher noch nicht gegeben worden. Versuche, die Sekretionsprodukte von den Bakterienleibern durch allerlei Kunstgriffe zu trennen, sind zum Teile mit scheinbar gutem Erfolge in der Literatur mitgeteilt und sollen an Ort und Stelle ausführlicher besprochen werden.

Zu der dritten Gruppe gehören ferner alle Mikroorganismen, welche die in Agar eingeschlossenen Erythrocyten zerstören. Da diese Eigenschaft fast allen Bakterien zukommt, sollen die entsprechenden Tabellen für Hämotoxinbildner bei diesen angeführt werden.

Zu der ersten Gruppe (Hämotoxinbildner) werden gezählt: Staphylokokken-, Tetanus-, Vibrionenhämotoxin, das Hämotoxin der Cholera El Tor das der Hühnercholera, des Bacillus megatherium, des Proteus, der Milzbrandbazillen und Pestbazillen. — Zur zweiten Gruppe: Pyocyaneus, einzelne Coli- und Typhusstämme und Dysenteriestämme. Einen Uebergang zur dritten Gruppe bilden schließlich die Pneumokokken, Diplococcus catarrhalis, Micrococcus tetragonus.

Zur dritten Gruppe gehören: Streptokokken, Sarcinen — Choleravibrionen —, Diphtheriebazillen, Xerosebazillen, Bacillus subtilis, mycoides, butyricus u. s. w. — Rhinosklerom, Ozaena Friedländer, schließlich die säurefesten Bazillen.

Technik der Blutagarplatte.

Um diese herzustellen, wird zu 10 cm³ verflüssigten, und auf 42° abgekühlten Agars ½ oder 1 cm³ frischen Kaninchenblutes*) zugesetzt, gleichmäßig verteilt, und in ein Petrischälchen ausgegossen. Die Abkühlung des Agars muss dem Blutzusatze vorangehen, um eine Zerstörung des Blutfarbstoffes zu vermeiden. Auf der so erhaltenen Blutplatte verstreicht man nach dem Erstarren mittels eines ausgeglühten Platinspatels eine Oese einer dichten Kulturaufschwemmung. Man erhält dann dichte, oder isoliert stehende Kolonien. Man nimmt dann zwei Erscheinungen wahr: rings um jede Kolonie verschwinden die roten Blutkörperchen und mit ihnen der rote Blutfarbstoff vollständig. Dieses Verhalten zeigen namentlich Bakterien, welche in Kulturfiltraten nachweisbare Hämotoxine produzieren, doch findet man es auch als regelmäßige, nicht minder ausgeprägte Erscheinung bei gewissen Bakterien, in deren Kulturen der Nachweis von Hämotoxinen niemals gelingt. Die zweite Erscheinung besteht in einer diffusen Aufhellung der ganzen Platte, die vollkommen durchsichtig wird und genau das Aussehen annimmt, das man erhält, wenn man rote Blutkörperchen vor dem Zusatz zum Agar in destilliertem Wasser auflöst. (»Lackfarbigwerden«.) (EIJKMANN [18], KRAUS [22].)

Der erste, der die geschilderte Beobachtung machte, war KOCH [1], der gelegentlich der Verwendung blutkörperchenhaltiger Gelatine zufällig auf die Erscheinung stieß. Er beschreibt sie folgendermaßen:

---

*) Bei diesen ist es nicht nötig, sie durch Waschen mit NaCl-Lösung von dem anhaftenden Serum zu befreien, da es keine normalen Antilysine enthält.

»Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich die auffallende Erscheinung, dass die Kolonien der Kommabazillen in ziemlich weitem Umkreise alle Blutkörperchen zerstört haben, auch weit über die Grenzen hinaus, innerhalb welcher sie die Gelatine verflüssigen.«

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, konnte ich das Phänomen der Zerstörung der roten Blutkörperchen während des Wachstums auf Blutagar bei fast allen Bakterien beobachten.

Bei Streptokokkenstämmen findet man die beschriebene Aufhellung zuweilen nur in der Umgebung der Kolonien, zuweilen bleibt sie ganz aus (vgl. die Uebersichtstabellen und SCHOTTMÜLLERS diesbezügliche Angaben[21]). Die Tabellen in diesem Teile bringen die Belege für diese Beobachtungen. Die scheinbare Einförmigkeit der Tabellen entspricht nicht dem thatsächlichen Befunde, sondern wird dadurch bedingt, dass in denselben der Uebersicht halber nur auf die Thatsache der Hämolyse Rücksicht genommen wurde. Das vollständige Verschwinden der Erythrocyten und des Farbstoffes in der Umgebung der Kolonien einzelner Bakterienstämme, die Violettfärbung der Kolonien bei anderen, der einheitlich rote Farbenton dritter u. s. w. erfährt im Verlaufe der Hämolyse Aenderungen und kommt in den Tabellen daher nicht zum Ausdruck. Auch auf Blutgelatine findet die gleiche Erscheinung statt, nur etwas langsamer, entsprechend der niedrigeren Temperatur. Lässt man die Mikroorganismen auf der Agarblutplatte bei Zimmertemperatur wachsen, so erhält man gleichfalls eine Verlangsamung des Phänomens.

I. Gruppe.

Staphylokokkenhämotoxin.

Das Hämotoxin in Filtraten der einzelnen Staphylokokkenstämme variiert je nach ihrer Herkunft und Virulenz. So fanden NEISSER & WECHSBERG[10], dass alle aus menschlichen Eiterungen gezüchteten Stämme Hämotoxin produzieren. Das Hämotoxin des Staphylococcus aureus und albus sind identisch, d. h., sie werden durch dasselbe Antihämotoxin neutralisiert. Einige Stämme (fünf Aureusstämme aus Vaccine und Luft gezüchtet) liefern überhaupt kein Hämotoxin. KUTSCHER & KONRICH[76] fanden, dass echte, pyogene, durch ein pathogenes Serum gut agglutinable Staphylokokken ausnahmslos Hämotoxin produzieren. Saprophytische, schwerer agglutinable, hingegen wenig oder keines. Ebenso fand OTTO[77] bei drei pyogenen Stämmen von Staphylococcus aureus (aus einer Peritonitis purulenta), Staphylococcus albus (aus einem Abscess) und Staphylococcus citreus (Furunkel) Hämotoxinbildung, nicht aber bei Luftkeimen (aureus), Keimen von der Haut (albus) und solchen der KRALschen Sammlung (citreus). CAMINITI[78] konnte die Virulenz eines Staphylococcus pyogenes albus durch Passagen steigern, wobei auch die Hämotoxinproduktion zunahm. Nach BAJARDI[79] wirken am stärksten die Filtrate von Staphylococcus pyogenes aureus und albus. Schwächer wirken Micrococcus candicans und aurantiacus, sowie Staphylococcus cereus albus und flavus, alle nur, wenn sie pyogen sind.

Die optimalen Bedingungen zur Hämotoxinproduktion findet der Staphylococcus in einem Nährboden von bestimmter Alkaleszenz. NEISSER & WECHSBERG[10] verwenden einen Nährboden, der durch Zusatz eines Drittels derjenigen Menge Alkali (normal KOH und normal NaOHaä) gewonnen wird, welche zur völligen Neutralisierung gegen Phenol-

phthaleïn nötig wäre. Der Alkaligehalt ist dabei nur für die Produktion, nicht für die Wirkung selbst maßgebend. Traubenzucker beeinträchtigt die Produktion (KRAUS & CLAIRMONT[9],), doch lässt sich die Fähigkeit, Hämotoxin zu produzieren, durch Ueberimpfen auf LÖFFLERsche Bouillon wieder herstellen, während die ebenfalls geschädigte Virulenz dauernd in Verlust gerät (H. KAYSER[80]). Einen interessanten Zusammenhang zwischen Gelatineverflüssigung und Hämolyse hat BAJARDI[79] festgestellt: Durch Ueberimpfung in Sera der mit den Proteïnen immunisierten Tiere verlieren die Aureus- und Albusstämme ihr proteolytisches Vermögen. Gleichzeitig produzieren sie — in Bouillon überimpft — geringere Mengen von Hämolysin, und zwar ungefähr noch ebensoviel als Kulturen von candicans und aurantiacus entsprechen würde. — Es scheint also wenigstens ein Teil der Hämolyse auf Kosten der Proteolyse zu erfolgen.

Die Hämotoxinproduktion beginnt etwa am 4. Tage und pflegt ihr Maximum am 9.—13. Tage zu erreichen (NEISSER & WECHSBERG). FRÄNKEL & BAUMANN[81], die auf Fleischbrühe von gewöhnlicher Alkalescenz züchten, fanden das Optimum am 6. und 10. Tage. CAMINITI konnte bei seinem Stamme (s. o.) eine Abnahme nach der 2. Woche nicht beobachten, sondern fand nach 29 Tagen noch eine Steigerung derselben. — Plötzliche Schwankungen, Steigen oder Fallen der Hämotoxinmenge sind nach LUBENAU[15] besonders zwischen dem 9. und 13. Tage nicht selten. Auch er findet zuweilen Anhalten auf der Höhe des Maximums, oder sehr allmählichen Abfall.

Die Empfindlichkeit der verschiedenen Blutarten ist eine verschiedene, ein und dieselbe Tierart zeigt im allgemeinen konstante Verhältnisse. Am empfindlichsten erweist sich Kaninchenblut, dann Hunde-, Schweine-, Hammel-, Meerschweinchen-, Pferdeblut. Am resistentesten sind Menschenblut, Gänse- und Ziegenblut (NEISSER & WECHSBERG). Durch längeres Erwärmen auf 48° wird das Hämotoxin der Staphylokokken geschädigt, durch Erhitzen auf 56° (20—30 Min.) zerstört (NEISSER & WECHSBERG), nach FRÄNKEL & BAUMANN[81] nicht einmal durch ½ stündiges Erwärmen auf 60°. Die beiden Autoren fanden ein hitzebeständiges Staphylokokkenfiltrat, das auch bei 80°, ein anderes, das bei 100° seine hämotoxische Wirkung nicht einbüßte. Der Nachweis von »Toxoiden« ist bisher nicht gelungen (NEISSER & WECHSBERG, VOLK & LIPSCHÜTZ l. c.).

Von normalen Sera enthalten Antihämotoxine besonders Pferdeserum, Menschenserum (NEISSER[11], NEISSER & WECHSBERG l. c.), auch Hammel-, Gänse-, Ziegen-, Meerschweinchenserum (vgl. auch LUBENAU l. c.). Zur Darstellung von Immunantihämotoxin empfehlen NEISSER & WECHSBERG eine zwei- bis dreimalige subkutane Einverleibung von steigenden Dosen (Beginn mit 0,2 ccm) Hämotoxin. Die Tiere (Kaninchen, Ziege) bekommen meist starke Infiltrate und oft Hautnekrosen. — Das von VAN DE VELDE[3] beschriebene Leukocytengift (Leukocidin) erwies sich bei der Untersuchung der beiden Autoren als völlig different von Hämotoxin.

Auf der Blutagarplatte nimmt man bei allen hämotoxinbildenden Stämmen eine vollständige Auflösung des Blutfarbstoffes in der Umgebung der Kolonien wahr*) (SCHOTTMÜLLER), später wird die ganze

*) Diese »Hofbildung« ist in den Tabellen nicht zum Ausdruck gekommen.

Platte lackfarben (eigene Beobachtung). Bei nicht hämotoxinbildenden Stämmen fehlt die Auflösung des Blutfarbstoffes in der Umgebung der Kolonien.

Tabelle I.

Verhalten der Staphylokokken auf Blutagar*).

Staph. pyog. Nr.	Nach 24 St.	Nach 48 St.
74	Beginn	total
113	total	
38	total	
42	Beginn	total
215	Beginn	total
126	Beginn	total

Tetanushämotoxin.

Ein neben dem Spasmin in vielen Kulturfiltraten von Tetanusbazillen häufig vorhandenes hämolytisches Giftprodukt.

An dem Hämotoxin des Tetanusbacillus studierte Madsen[8]) die allgemeinen Eigenschaften der Hämotoxine und Antitoxine. Das Tetanuslysin wird bei Erwärmen auf 50° (20 Minuten) abgeschwächt, ebenso durch kräftiges Schütteln, durch Lichtwirkung u. s. w.

Ehrlich[7], der, wie erwähnt, das Hämotoxin im Filtrate der Tetanuskulturen zuerst nachgewiesen hat, betonte gleichzeitig die Verschiedenheit von dem »Tetanospasmin«, das ebenfalls in die Filtrate übergeht. Die Verschiedenheit ihrer Intensität und ihrer Haltbarkeit, sowie Bindungsversuche und Neutralisierung durch Antihämotoxin dienten als Beweis hierfür.

Kaninchenblut, Meerschweinchen-, Rinder- und Pferdeblut werden ungefähr gleich stark aufgelöst, während Schweine- und Ziegenblut resistenter sind (Kraus & Clairmont[9]. Antihämotoxine für Tetanushämotoxin enthalten normales Schweineserum und Pferdeserum. Letzteres ist noch in hohen Verdünnungen wirksam (0,0005).

Vibrionen (»choleraähnliche Vibrionen«).

Fast alle Vibrionen produzieren in Bouillonkulturen Hämotoxine (Masi[83], Kraus[22]), doch sind dieselben sowohl ihrer Intensität nach, wie ihrer Natur nach verschieden, wie aus den Untersuchungen von Masi[83] und Meinike[23] hervorgeht. Die stärkste hämolytische Wirkung haben Vibrio Nasik (Kraus), Metschnikoff, Berolinensis, Finkler (Masi), dann folgen Danubicus, Tirogenes, Massauah, Aquatilis, Phosphorescens. Bei Vibrio lingualis konnte Masi fast gar keine hämolytische Wirkung konstatieren. Das gleiche gilt für unsere Untersuchungen an Vibrio 65, 65 Kolle und Vibrio 14. Auch Vibrio Deneke zeigte an dem aus der Tabelle ersichtlichen Prüfungstage keine Hämolyse. Doch geht aus Meinickes Beobachtungen hervor, dass die Zeit des Optimums bei den verschiedenen Stämmen außerordentlich variiert. Bei Vibrio 65 und

*) Zu ca. 10 cm³ verflüssigten, auf 42° abgekühlten Agars wird 1 cm³ frischen defibrinierten Kaninchenblutes zugesetzt und die gut verteilte Mischung in Petri-Schälchen ausgegossen. Nach dem Erstarren werden die Platten mit einer Aufschwemmung (1 Oese in 5 cm³ NaCl-Lösung) des betreffenden Bacteriums bestrichen.

Vibrio 14 konnten zu keiner Zeit Hämotoxine nachgewiesen werden. Nach den neuesten Untersuchungen MEINICKES, die ich nach eigenen vollauf bestätigen kann, lassen sich zwei Typen von Vibrionen aufstellen: der eine Typus — zu dem weitaus die Mehrzahl der bekannten Stämme gehört — weist lebhafte Fermentbildung (Nitrosoindolreaktion, Gelatineverflüssigung, Hämotoxinproduktion) auf, der andere völligen Mangel der genannten Lebensäußerungen. MEINICKE benützt die Differenzierung auf Blutagar zur Trennung beider Typen.

Der Vibro Nasik, der alle anderen an Hämotoxinproduktion weit übertrifft, und auch sonst eine Ausnahmestellung einnimmt, soll gesondert besprochen werden.

Das Maximum der Hämotoxinbildung ist bei den gut hämolysierenden Stämmen am 4. Tage erreicht. Vibrio 35 produziert bereits am 1. Tage Hämotoxin (MEINICKE). Uebrigens sind Schwankungen auch bei einem und demselben Stamme gelegentlich zu beobachten.

Als Nährboden verwendet MEINICKE eine Bouillon, die durch Zusatz von 2 ccm Soda zu 1 l Lackmus-neutraler Lösung alkalisch gemacht wurde. Die empfindlichsten roten Blutkörperchen sind die des Meerschweinchens, dann Kaninchen- und Menschenblut. — Vibrio lingualis wirkte z. B. nur auf Meerschweinchenblut (MASI).

Bei Erwärmen auf 55° wird das Hämotoxin in seiner Wirkung stark beeinträchtigt, ebenso durch Licht und Bruttemperatur. VOLK & LIPSCHÜTZ[30] teilen einen Versuch mit, aus dem hervorgeht, dass man mit solchen unwirksam gewordenen Kulturfiltraten (Toxoiden) immunisieren kann. Allerdings hat BRUCK[84] in neuester Zeit die Möglichkeit, mit toxinfreien Toxoiden eine Antitoxinbildung hervorzurufen, in Abrede gestellt und seine theoretischen Ueberlegungen durch das Experiment gestützt*).

Nach MEINICKE enthält normales Menschenserum Antihämotoxine. Durch künstliche Immun-Antihämotoxine lässt sich die Verschiedenheit der Hämotoxine einzelner Stämme leicht nachweisen.

Während die meisten Vibrionen für Kaninchen ziemlich unschädlich sind, enthalten Kulturfiltrate des erwähnten Vibrio Nasik neben dem außerordentlich wirksamen Hämotoxin (14tägiges Filtrat: 0,0005 löst 2 cm³ 5proz. Kaninchenblut) ein akut tötendes Toxin. KRAUS[85] hat die Verschiedenheit der beiden Gifte dadurch bewiesen, dass er konstatierte, dass normales Schweineserum ein Antihämotoxin enthält, ohne das Toxin zu beeinträchtigen, während normales Ziegenserum das Toxin neutralisiert, ohne antihämolytisch zu wirken. Dieses Nasikhämotoxin löst im Gegensatz zu anderen fast alle Blutarten mit gleicher Intensität auf (KRAUS & CLAIRMONT[9]).

Verhalten auf Blutagar.

Auf Blutagar ist das oben erwähnte Verhalten der beiden von MEINICKE[23]) aufgestellten Typen besonders auffallend: Die hämotoxinbildenden Vibrionen pflegen rasch, meist innerhalb 24 Stunden, helle Höfe in der Umgebung der einzelnen Kolonien zu bilden. Ein Stamm braucht dazu allerdings längere Zeit (Vibrio 275). Der zweite Typus, in unseren Tabellen Vibrio 65, 65 Kolle und Vibrio 14 beginnt mit der Hämolyse erst nach 3—4 Tagen, und auch dann schreitet dieselbe nur langsam vor.

*) BRUCKS Untersuchungen wurden mit Tetanuskulturfiltraten angestellt, während VOLK & LIPSCHÜTZ mit den Filtraten des Vibrio Nasik arbeiteten. Mit unwirksam gewordenen Staphylokokkenfiltraten gelang auch diesen beiden Autoren die Immunisierung nicht.

Mit der Auflösung der roten Blutkörperchen geht in der Agarplatte bei fast allen Vibrionen und einigen Cholerastämmen eine Aufnahme des Hämoglobins in die Kolonien Hand in Hand, wodurch sich dieselben allmählich im Centrum rotbraun färben (Meinicke). Durch Zusatz von Antihämotoxin konnte ich die Erscheinung der Hofbildung und das Lackfarbenwerden der ganzen Platte bei Vibrionen zwar kurze Zeit (ca. 12 Stunden) hemmen, jedoch ohne es zu verhindern. Dabei nimmt die Blutplatte die verschiedensten Farbentöne an (violett bis rotbraun), bis schließlich doch die Aufhellung erfolgt.

Tabelle II.

	Verhalten der Vibrionen auf Blutagar			Gelatine-Verflüssigung				Hämolyse in Bouillon in 2 St.	Agglutination m. Chol.-Serum
	24 St.	48 St.	3 Tage	24 St.	48 St.	3 T.	1 W.		
Vibrio 65	θ	θ	Beginn	θ	θ	θ	θ	θ	θ
Vibrio 65 K	θ	θ	Beginn	θ	θ	θ	θ	θ	θ
Vibrio 248	Beginn	total		θ	+			+	1:10
Vibrio 250	total			θ	+			+	θ
Vibrio 275	θ	Beginn	total	θ	+			(+) partiell	1:10
Vibrio 299	Beginn	total		θ	θ	+		+	θ
Vibrio 348	Beginn	total		θ	+			+	θ
Vibrio 361	Beginn	total		θ	+			+	θ
Vibrio 463	Beginn	total		θ	θ	+		+	1:10
Vibrio Danubicus	Beginn	total		θ	θ	+		(+) partiell	θ
Vibrio Deneke	Beginn	total		+				θ*)	1:100
Vibrio Elvers	θ	total		θ	+			+	1:10
Vibrio Massauah	Beginn	total		θ	θ	+		+	1:10
Vibrio Metschnikoff	total			θ	θ	+		+	θ
Vibrio Miller	Beginn	total		+				+	1:10
Vibrio 35	total			+				+	1:10
Vibrio 14	θ	θ	(Beginn)	θ	θ	θ	θ	θ	θ
Vibrio Nasik	total			+				+	

Die auffallende, bereits von Meinicke konstatierte Erscheinung, dass Vibrionen, welche im Laufe der Zeit das Vermögen, Gelatine zu verflüssigen, eingebüßt haben, in Bouillonkulturen kein Hämotoxin produzieren, veranlasste mich, das proteolytische Vermögen mit der Hämotoxinproduktion zu vergleichen. Wie aus den Tabellen hervorgeht, erfolgt bei gut hämolysierenden Vibrionen die Gelatineverflüssigung innerhalb höchstens dreier Tage. Allen untersuchten, nicht hämolysierenden Vibrionen fehlt das Vermögen vollständig. (Vibrio Deneke produzierte langsamer Hämotoxin als die anderen Vibronen). Cholerakulturen verflüssigen meist zwischen dem 3. und 5. Tage. (Vgl. die Tabelle bei Cholera.) Einige Stämme (Ch. 51, 42; 48, Flügge, XXX), welche bereits nach zwei Tagen verflüssigen, besitzen die Fähigkeit, rote Blutkörperchen in Kochsalzlösung innerhalb 24 Stunden aufzulösen. Eine genaue Uebereinstimmung bei allen Kulturen zwischen Gelatineverflüssigung und Hämolyse lässt sich jedoch nicht auffinden, da bei anderen Kulturen erhebliche Abweichungen bestehen (Ch. 36, 81, 86 u. s. w.) — Doch sei hier darauf hingewiesen, dass Proteolyse durch verschiedene Fermente erfolgen kann, sowie dass besonders bei direkter Einwirkung der Mikroorganismen ein Abbau des Eiweißmoleküls erfolgen kann, wenn es an anderer Eiweißnahrung fehlt (vgl. Coli, S. 329, Finizio[96]).

*) Die Hämotoxinproduktion erfolgte erst später.

So dürfte der Schluss, den MEINICKE aus seinen Versuchen gezogen hat, dass bei der Auflösung der roten Blutkörperchen in der Agarplatte durch Cholera und Vibrionen ein proteolytisches Ferment die Hauptrolle spiele, das Richtige treffen.

Cholerahämotoxin der El-Tor-Stämme.

Während bis vor Kurzem kein hämatoxinproduzierender echter Cholerastamm bekannt war (KRAUS), fand sich nach den Untersuchungen von KRAUS & PŘIBRAM[85a] ein äußerst wirksames Hämotoxin in den Kulturfiltraten von sechs durch Agglutination und PFEIFFERschen Peritonealversuch als echte Cholerastämme erwiesenen Kulturen. Dasselbe ist bereits am 2. Tage nachweisbar, wird bei 58° zerstört, und erzeugt im Tierkörper Antitoxin (subkutane Einverleibung).

Ebenso wie bei dem Vibro Nasik enthalten die Kulturfiltrate ein akut tötendes Toxin.

Hühnercholera.

In Hühnercholerakulturen und ihren Filtraten hat CALAMIDA[86] ein Hämotoxin nachgewiesen, das bis zum 12. Tage produziert wird.

Es wirkt besonders auf Kaninchenblut, weniger auf Meerschweinchen- und Hundeblut. Gegen Erwärmung auf 48° ist es fast unempfindlich, bei 70° ($^1/_2$ St.) wird es zerstört.

Bacillus megatherium (TODD[20]).

Die Hämotoxinproduktion ist in hohem Maße vom Nährboden abhängig. Ein etwas höherer Alkaligehalt begünstigt dieselbe, doch erfolgt sie in gewöhnlicher Peptonbouillon (genau neutralisiert gegen Lackmus) ebenfalls. TODD empfiehlt einen Zusatz von 7 ccm Normal-NaOH pro Liter. Die Hämotoxinproduktion in einer solchen Bouillon beträgt das Siebenfache von der in gewöhnlicher (Prüfung des Filtrates). WITTE-Pepton, das stets verwendet wurde, erwies sich nicht immer gleich, da zuweilen die Hämotoxinproduktion vollkommen ausbleibt und bei Verwendung einer anderen Peptonlösung sofort wieder eintritt. Sauerstoffabschluss verhindert die Hämotoxinproduktion. — Züchtung in Erlenmeyerkolben mit großer Oberfläche der Flüssigkeit begünstigt sie.

Das Hämotoxin ist bereits am 2. Tage nachweisbar, erreicht etwa am 7. Tage das Maximum und sinkt dann allmählich ab.

Am empfindlichsten sind Meerschweinchen-, Menschen- und Affenblut. Dann folgen Schaf-, Ochsen-, Ziegen-, Schweineblut. Fast unempfindlich erwies sich das Blut von Hunden, Ratten, Geflügel, Kaninchen, Sperling, Esel, Pferd.

Absättigung mit einer Blutart (z. B. Meerschweinchen) erschöpft das Hämotoxin nicht auch für eine andere (Schafblut), wenn auch die Wirkung einigermaßen beeinträchtigt wird. Mischt man mehrere Blutarten, so ist der Bedarf an Hämotoxin geringer, als wenn man jede für sich zur Lösung bringt.

Erwärmen auf 56—60° ($^1/_2$ Stunde) inaktiviert das Hämotoxin, nach den Untersuchungen von DREYER & JEX BLAKE[87] gelingt jedoch zuweilen eine teilweise Reaktivierung durch Erhitzen auf 100° C. (10 Min.). $2^1/_2$ Volumina dieses erhitzten Magatheriumhämotoxins bewirken einen gleichen Grad von Hämolyse wie ein Volumen des unerhitzten. Die Identität beider wurde durch die Wirkung des Antihämotoxins festgestellt.

Antihämotoxin enthalten: Menschenserum, Schaf-, Schweine-, Eselserum. Erhitzen auf 64° C. (½ Stunde) verdoppelt nahezu die antilytische Kraft des Eselserums. Das Meerschweinchenserum, das normalerweise nur sehr schwach antilytisch wirkt, wird durch Erhitzen auf diese Temperatur stark antilytisch*).

Die Immunisierung gelingt leicht, da der Mikroorganismus nicht pathogen ist. Bei der Ziege z. B. beginnt man mit 0,5 ccm und steigt allmählich auf 200 (subkut. Inj.) 10 Tage nach der letzten Injektion erfolgt der Aderlass. Das Antihämotoxin ist sehr wirksam. — Das Verhalten auf Blutagar vgl. auf Tabelle IV, S. 327).

Proteushämotoxin.

Die Hämotoxinbildung in Bouillonkulturen wiesen Kraus & Clairmont nach. Blutagar wird innerhalb 48 Stunden total aufgehellt (vgl. Tabelle IV).

Milzbrandbazillenhämotoxin.

Casagrandi[98] giebt an, in 3—8tägigen Bouillonkulturen von Milzbrand ein Hämotoxin gefunden zu haben, das nur auf die roten Blutkörperchen der Kaninchen wirkt, auch da übrigens sehr schwach. In Kulturen auf Blut, Plasma, Serum, albuminhaltigen Flüssigkeiten tritt keine Hämotoxinproduktion ein.

Die bei Milzbrandinfektion auftretende Hämolyse im Tierkörper ist keine bakterielle (s. unten).

Auf Blutagar erfolgt der Austritt des Blutfarbstoffes in 48 Stunden (s. Tabelle III).

Tabelle III.

Name	24 Stunden	48 Stunden
Milzbrand	Beginn	total

Pestbazillenhämotoxin.

Die Hämotoxinproduktion hängt auch hier von der Virulenz der Stämme ab. Virulente Pestkulturen zeigen starke Hämolyse, besonders zwischen dem 9. und 12. Tage (Beginn am 4. Tage). Raybaud[99], der die Wirkung beobachtete, fand zuweilen auch bei virulenten Kulturen nur schwache Hämotoxinbildung. Nach Uriarte[100] ist Menschenblut besonders empfindlich.

II. Gruppe.

Pyocyaneushämolysin.

Nach Weingeroff[13] geht die Toxizität von Pyocyaneuskulturen parallel mit der hämolytischen Wirkung derselben, da beide von dem Alter der Kultur abhängen. Bulloch & Hunter[12] konnten ebenfalls das Alter der Kulturen als maßgebend für den Grad der Hämolyse finden. Sehr günstige Verhältnisse fanden sie am 21.—37. Tage.

---

* Eine solche Steigerung des Antilysingehaltes normaler Sera durch Erwärmen nahm auch Hédon bei seinen Versuchen über die hämolytische Wirkung von Glukosiden wahr. (Arch. internat. de Pharmacod. et de Thér., **1901**, vol. 8.)

Als Nährboden empfiehlt Weingeroff eine 1,5 % Peptonbouillon. Da die Bouillon während des Wachstums sehr stark alkalisch wird, hat schon Lubenau[15] (l. c.) einen Teil der Hämolysinwirkung auf Alkaliproduktion zurückgeführt. Jordan[88] behauptet geradezu, dass der Alkaligehalt allein genüge, die gleiche Hämolyse hervorzurufen, wie Kulturen von Pyocyaneus*).

Am leichtesten wird Ochsenblut angegriffen, dann das vom Hunde, Pferd, Schaf, Katze, Maus, Ratte, Kaninchen und Affe, sowie Menschenblut (Bulloch & Hunter, ähnlich Weingeroff).

Auffallend ist die Hitzebeständigkeit des Pyocyaneushämolysins: Bulloch & Hunter haben auf 55—60° durch 30 Min. bis 1 Stunde erhitzt, ohne seine Wirkung beeinträchtigen zu können, ebensowenig bei 100—120° durch 30 Minuten. Bei einer 7 Tage alten Kultur wurde durch Erhitzen auf 100° durch 15 Minuten die Wirkung aufgehoben. Breymann fand stets Hitzebeständigkeit. Die Filtrate sind nach Bulloch & Hunter wirksamer, wenn man die Kulturen vor dem Filtrieren 5 Minuten lang auf 100° erhitzt.

Da durch Bindung allen Hämolysins an rote Blutkörperchen nichts an Toxinwirkung verloren geht, und durch Pankreas- und Magensaftverdauung das Hämolysin zerstört wird, das Toxin intakt bleibt, sind beide voneinander verschieden (Weingeroff). Pyocyanose hämolysiert nicht (Bulloch & Hunter).

Versuche, Antihämotoxin zu erzeugen, sind in der Literatur nirgends erwähnt, so dass der Beweis dafür, ob ein wirkliches Hämotoxin produziert wird, noch nicht erbracht ist. Jedenfalls wäre bei einem Versuche zu immunisieren auf die hohe Toxizität virulenter Kulturen zu achten. Nach Wassermann[89] genügen 0,05 einer kleinen Oese einer 25stündigen Agarkultur, um ein Meerschweinchen von 400 g in 20 Stunden zu töten. Die Virulenz sinkt außerhalb des Körpers zwar schnell, aber mit ihr auch die Hämolysinproduktion.

In der Agarplatte werden die roten Blutkörperchen rasch (48 Stunden) aufgelöst und der Blutfarbstoff resorbiert (vgl. Tabelle IV).

Tabelle IV.

Verhalten einiger nicht pathogener Bazillen auf Blutagar.

Name	24 Stunden	48 Stunden	3 Tage
Megatherium spor.	θ, Beginn	total	
Pyocyaneus	Beginn	total	
Fluorescens	θ, Beginn	total	
Indicus rubig.	Beginn	total	
Ruber Balt.	Beginn	total	
Cyanogenus	Beginn	total	
Verilis	Beginn	total	
Bac. alvei	Beginn	total	
Cyanofuscus	nicht gewachsen	Beginn	total
Subtilis	total		
Proteus	Beginn	total	

*) Dagegen spricht die Verdauung durch Magen- und Pankreassaft (Weingeroff), doch kann bei diesen Untersuchungen eine Neutralisierung nicht ausgeschlossen werden.

Colihämolysin.

Die Hämolyse durch Colibazillen, bisher nur bei einzelnen wenigen Stämmen nachgewiesen, hängt nach DURANTE[90] lediglich von ihrer Virulenz ab und steht im Verhältnis zum Grade derselben. KAYSER[91] hat das Hämolysin zweier pyogener Kolistämme eingehend untersucht. Er empfiehlt als günstigsten Nährboden eine Fleischwasserpeptonbouillon, deren Säuregehalt in 100 ccm . . . 8 ccm $^1/_{10}$ n Oxalsäure entspricht. Sowohl stärkerer als geringerer Säuregehalt ist ungünstig für die Hämolysinproduktion. Diese ist am 2.—4. Tage nachweisbar und bleibt von da ab bis zur 3. Woche ungefähr gleich.

Als Testobjekt ist Hundeblut am geeignetsten. Geringer ist die Wirkung auf Pferde-, Rinder- und Kaninchenblut. Ganz unwirksam ist es für Menschen-, Meerschweinchen-, Tauben-, Gänse- und Schafblut. Wo keine Hämolyse eintritt, erfolgt starke Hämagglutination (auch bei partieller Hämolyse).

Das Colihämolysin unterscheidet sich ebenfalls in einem wichtigen Punkte von den früher besprochenen. Es ist nämlich hitzebeständig.

Dass es sich vielleicht doch um ein echtes Hämotoxin zu handeln scheint, beweist die Thatsache, dass es gelingt, künstlich Antihämotoxine darzustellen. Normale Antihämotoxine enthalten: Kaninchen-, Hunde- und Menschenserum (KAYSER[91]).

CHARLTON[92] hat durch intravenöse Injektion von Colikulturen eine ausgesprochene progressive Anämie hervorgerufen, wovon später noch die Rede sein soll.

Wie die Hämolyse auf Blutagar erfolgt, geht aus den Tabellen S. 331 hervor. Meist ist die Platte im Laufe von 24 Stunden durchsichtig, meist ganz gleichmäßig diffus rot. Zuweilen nach 48 Stunden. Nur in zwei Fällen erst am 3. Tage. In einigen Fällen war eine Aufhellung in der Umgebung der dichten Kolonien wahrzunehmen, doch konnte nie eine Hofbildung mit Verschwinden des Blutfarbstoffes verzeichnet werden.

Einen coliähnlichen Bacillus mit ausgesprochen hämotoxischen Eigenschaften beschreibt MORI[93], Bacillus caticida.

Die Filtrate von 6 Tage alten Kulturen enthalten ein Hämolysin für Hundeblut mit geringer Wirkung auf Kaninchenblut. Rinder- und Hühnerblut sind resistent. Das Hämolysin ist deshalb besonders beachtenswert, weil ihm eine ähnliche Eigenschaft zukommt, wie einem von DREYER[87] (s. S. 325) beschriebenen Megatheriumlysin: es erfährt bei 60° eine Abschwächung, bleibt dagegen bei 120° unverändert (30 Minuten langes Erhitzen). (Vgl. auch allg. Teil, Tetanuslysin S. 303 fg.)

Typhushämolysin.

Das Hämolysin ist nach E. & P. LEVY[17] bereits in zweitägigen Kulturen nachweisbar. Das Optimum wird in der 2. Woche erreicht. Als Nährboden wird eine schwach alkalische Bouillon angegeben. Die empfindlichste Blutart ist Hundeblut; nach WILLIAMSON[94] sind Menschen- und Meerschweinchenblut vollkommen resistent.

WILLIAMSON giebt an, der Alkaligehalt des Filtrates sei zur Erklärung der Hämolyse ausreichend. Da aber E. & P. LEVY[17] sowie CASTELLANI[95] mit Kulturfiltraten Antihämolysine erzeugt haben, lässt sich diese Behauptung nicht aufrecht erhalten. Das Antihämolysin ist gegen Erwärmen auf 56° unempfindlich, es ist ziemlich wirksam (0,025 ccm paralysieren 0,05 ccm Hämolysin).

Auf Blutagar zeigen Typhus, Paratyphus und Paracoli dasselbe Verhalten wie Coli (vgl. Tabelle). Eine Hofbildung wurde nicht wahrgenommen (vgl. Tabelle V).

Dysenteriehämolysin.

Die Hämolysinbildung wurde bei einzelnen Dysenteriestämmen von Castellani nachgewiesen und auch Antihämolysin dargestellt. Auf Blutagar verhalten sich die beiden untersuchten Dysenteriestämme (Kruse & Shiga) wie Coli und Typhus.

Tabelle V.

Verhalten von Coli, Typhus, Paracoli, Paratyphus und Dysenterie.

	24 St.	48 St.	3 Tage
Coli 1	Beginn	total	
Coli 3	total		
Coli 6	total		
Coli 7	total		
Coli 9	Beginn	total	
Coli 10	total		
Coli 12	Beginn	total	
Coli 2	total		
Coli 4	total		
Coli 8	Beginn	total	
Coli 13	Beginn	total	
Coli 14	total		
Coli 16	total		
Coli 17	total		
Coli 18	total		
Coli 19	total		
Coli 21	total		
Coli »Krásny«	θ	Beginn	total
Coli 22	total		
Coli 24	total		
Coli 27	Beginn	total	
Coli 28	θ	Beginn	total

	24 St.	48 St.	3 Tage
Typhus 3	θ	Beginn	total
Typhus 22	Beginn	total	
Typhus 5	Beginn	total	
Typhus 1	Beginn	total	
Typhus 16	Beginn	total	
Typhus 25	θ	Beginn	total
Typhus 6	θ	Beginn	total
Typhus 14	Beginn	total	
Paracoli	θ	Beginn	total
Paratyphus »Seemann«	θ	Beginn	total
Paratyphus Müller	Beginn	total	
Dysenterie Kruse	Beginn	total	
Dysenterie Shiga	Beginn	total	

Das Verhalten von Coli, Typhus und Dysenterie auf Blutagar erscheint besonders deshalb von großem Interesse, weil diesen Bazillen das Vermögen, Gelatine zu verflüssigen, abgeht. Daraus darf übrigens nicht geschlossen werden, dass sie nicht im stande sind, das Eiweißmolekül durch ein proteolytisches Ferment, besonders bei direkter Einwirkung zu zerstören. Finizio[96] hat ein solches nachgewiesen, und auch nach Pfaundler[97] vermag Coli aus Witte-Pepton Indol und NH_3 abzuspalten. Serumeiweiß ist nach diesem Autor für Coli unangreifbar. Rote Blutkörperchen werden durch die genannten Bazillen während des Wachstums bei sonstigem Mangel an Eiweißnahrung fast ganz intakt gelassen, nur stark agglutiniert (außer, wie erwähnt, die Blutkörperchen einzelner Tierarten, besonders Hundeblut, welche von einzelnen Stämmen aufgelöst werden, s. oben). Es erfolgt zwar leichte Rotfärbung der Flüssigkeit, aber erst nach längerer Zeit (6 Tage). Ob wir es also bei der Zerstörung der roten Blutkörperchen auf Blutagar hier mit einem proteolytischen Ferment oder anderen Stoffwechselprodukten zu thun haben, muss dahingestellt bleiben.

Uebergang zur III. Gruppe.

Pneumokokkenhämolysine.

CASAGRANDI[101] giebt an, dass die Hämolysine der Diplokokken in den Bouillonkulturen jener Varietäten entstehen, welche bei subkutaner und intravenöser Injektion stets pathogen sind. Jene Varietäten, welche keine Hämolysine erzeugen, erweisen sich meist nur bei intravenöser, nicht aber bei subkutaner Einverleibung als pathogen. — Bei der Herstellung von hämotoxischen Filtraten ergeben sich bereits Schwierigkeiten, so dass es zweifelhaft ist, ob wir es mit echten Hämotoxinen zu thun haben. Da es aber CASAGRANDI gelungen ist, Antihämolysine darzustellen, müssen wir die Pneumokokken bis auf weiteres zu den Hämolysinbildnern rechnen. Zur Herstellung von Filtraten giebt MONTELLI[102] folgenden Nährboden an: vor der Impfung werden einige Tropfen Kaninchenblut der Bouillon zugesetzt, 1 Stunde auf 55° erhitzt und nach Prüfung der Sterilität Blut von Kaninchen, die mit Diplokokken immunisiert waren, zugesetzt. Dieser Nährboden wird geimpft und nach erfolgtem Wachstum filtriert.

Kaninchenblut wird aufgelöst, Hundeblut nicht (MONTELLI).

Die durch Pneumokokken bewirkte Hämolyse weicht von der anderer Mikroorganismen erheblich ab. Sie lösen zuerst das Hämoglobin auf und fällen es dann in Flocken von rostbrauner Farbe (CENTANNI[103]). SCHOTTMÜLLER[21] erwähnt, dass die mit Blut versetzte Bouillon grün wird.

Durch Erwärmen wird das Hämolysin vernichtet (MONTELLI).

Normales Kaninchenserum enthält nach CASAGRANDI Antihämolysine, die durch die Einverleibung hämolysierender Kulturen wirksamer werden. — Auf die Hämolyse der roten Blutkörperchen infizierter Kaninchen durch den Milzextrakt gesunder oder infizierter Kaninchen haben diese Antihämolysine keinerlei Einfluss (CASAGRANDI).

Auf Blutagar bildet der Pneumococcus nach SCHOTTMÜLLER einen intensiv dunkelgrünen Farbstoff (»saftiger Belag von grüner Farbe«). Eine makroskopisch sichtbare Hämolyse lässt sich nach diesem Autor nicht beobachten. Das charakteristische Wachstum auf hämoglobinhaltigem Nährboden, der dabei grau und weich wird, hat RYMOWITSCH[101] beobachtet.

Der Diplococcus catarrhalis (PFEIFFER) zeigt schwache Hämolyse in Bouillonkulturen (LUBENAU).

Der Micrococcus tetragonus wurde nach LUBENAU[15] von LODE[71] eingehend studiert. Im Reagensglase zeigt er nur schwache Hämotoxinproduktion*). Dagegen ergaben die Untersuchungen mit der EIJKMANNschen Blutagarplatte eigentümliche Resultate: Kaninchen- und Meerschweinchenblut wird in weitem Umkreise der isolierten Kolonien gelöst. Rattenblut gab kleinere Aufhellungskreise, Rinderblut inkonstante Resultate.

Bei Verwendung von Hühnerblut kommt es entweder gar nicht, oder erst nach 3 Tagen zur Bildung eines klaren Ringes, dagegen schon nach 12—24 Stunden zu einer scharf umschriebenen, im auffallenden Lichte grünlichen Verfärbung des Blutfarbstoffes. Mikroskopisch erkennt man die scheinbar unversehrten, aber entfärbten Blutkörperchen. Häufig sieht man einen weißen Hof mit braungrünem Ringe, »und man hat den Eindruck, als ob der Blutfarbstoff der entfärbten Zone sich peripher

*) ARALLANI[113a] konnte mit einem bei einer perniziösen Anämie gewonnenen Stamme durch intravenöse Injektion bei Tieren das gleiche Krankheitsbild erzeugen (vgl. S. 341).

geflüchtet und zum erwähnten Ringe verdichtet hätte«. Da die Blutkörperchen intakt bleiben, handelt es sich nicht um Hämolyse, sondern um Hämoglobinolyse, vielleicht durch Bildung einer Leukoverbindung. Die Hämoglobinolyse lässt sich auch im Reagensglase beobachten, wo sich das Blut grünlich färbt, die Bouillon aber wieder klar wird, also keine Auflösung des Farbstoffes in der Bouillon erfolgt. Da die Hämoglobinolyse sich im Gegensatz zur Hämolyse durch Zwischenschaltung von Dialysiermembranen nicht aufhalten lässt, handelt es sich wohl nicht um eine Fermentwirkung (LODE).

Zerstörung der roten Blutkörperchen durch direkte Einwirkung der Mikroorganismen außerhalb des Tierkörpers.

Während bisher von hämotoxischen Sekretionsprodukten bakteriellen Ursprunges die Rede war, soll im weiteren die blutzerstörende Wirkung der Mikroorganismen, als Ausdruck ihrer Lebensthätigkeit besprochen werden. Zum Studium derselben eignet sich besonders die Blutagarplatte.

III. Gruppe.

Streptokokkenhämolysin.

(Kulturfiltrate enthalten kein Hämotoxin.)

Die Fähigkeit, die roten Blutkörperchen aufzulösen, scheint nach SCHOTTMÜLLER[21] allen Streptokokken unter gewissen Bedingungen zuzukommen, nur schwankt die Intensität der Hämolyse je nach der Virulenz der Stämme bedeutend. MARMOREK[5] hatte schon 1895 die Abhängigkeit der Hämolyse von der Virulenz der Stämme konstatiert. Seine späteren Untersuchungen weichen insofern von den Resultaten SCHOTTMÜLLERS ab, als er findet, dass Streptokokken, welche von Scharlachfällen stammten, geringeres hämolytisches Vermögen zeigten. SCHOTTMÜLLER konnte diese Differenz nicht konstatieren, was sich daraus erklären dürfte, dass MARMOREK die Hämolyse an Kaninchenblut, SCHOTTMÜLLER an Menschenblut (Leichenblut) prüfte.

LINGELSHEIM[6], BESREDKA[16], SCHLESINGER[24], PANE[105] und LUBENAU[15] fanden nur bei nicht pathogenen Streptokokken die Fähigkeit, rote Blutkörperchen zu zerstören. MARMOREK, SCHLESINGER und RIEKE[26] vermochten durch Tierpassage gleichzeitig die Virulenz und diese Fähigkeit zu steigern. Doch berichtet SCHOTTMÜLLER von Stämmen, welche sich bei Untersuchung auf Blutagar (Menschenblut) auch bei jahrelanger Ueberimpfung trotz häufiger Tierpassagen stets konstant erwiesen. Auch KERNER[27] vermochte bei einem avirulenten, nicht hämolysierenden Stamme durch Tierpassage weder Virulenz noch hämotoxisches Vermögen zu beeinflussen, während er bei anderen Stämmen zeigte, dass Tierpassage das hämolytische Vermögen zwar vorübergehend zu steigern im stande ist, dass aber bereits nach einmaligem Ueberimpfen auf künstlichen Nährboden das erhaltene Vermögen bis zum ursprünglichen Grade der Stammkultur herabgesetzt wurde. Von da ab trat wieder konstantes Verhalten ein.

Nach MEYER[106] zeigen aus Gelenkrheumatismus gezüchtete Streptokokken äußerst geringe Virulenz und Fehlen der Hämolyse.

Als Nährboden verwendet LUBENAU[15] eine 2proz. Peptonbouillon, die er nach der Vorschrift von NEISSER & WECHSBERG (s. Staphylok.) alkalisch macht.

Schlesinger empfiehlt, 24stündige Streptokokkenkulturen im Dunkeln bei Zimmertemperatur aufzubewahren. Passage durch Zuckerbouillon schädigt das Vermögen, rote Blutkörperchen aufzulösen nach Kerner außerordentlich. Da das »Hämotoxin«, wie Besredka annimmt, den Streptokokken fest anhaftet und in Filtraten daher sehr schwer nachweisbar ist, empfiehlt dieser Autor, direkt aus hämolytischem Herzblut auf Kaninchenserum (vorher auf 55° erwärmt!) zu impfen, und vor dem Filtrieren auf die Hälfte NaCl zu verdünnen. Es ist zweckmäßig, dem Kaninchenserum vor der Impfung 2 Tropfen Blut zuzusetzen.

Nach Kerner bleibt der Hämolysingehalt pathogener Stämme in den ersten 7—14 Tagen ziemlich konstant, scheint dann allmählich abzunehmen, sodass nach etwa 28 Tagen nur leichte Hämolyse, sehr langsam, eintritt.

Die Wirkung auf verschiedene Blutarten ist ungefähr gleich (Kerner), doch abhängig von dem Nährboden, von welchem der betreffende Stamm gewonnen wurde. So löst z. B. der vom Menschen gewonnene Streptococcus die roten Blutkörperchen des Menschen, Meerschweinchens, auch der Ziege und des Rindes auf, nicht aber die der Gänse und Hühner. Der von der Ziege gewonnene ist gegen Ziegen- und Rinderblut ebenso unwirksam wie gegen Gänse- und Hühnerblut.

Die bereits von Schottmüller konstatierten Farbenveränderungen wurden spektroskopisch von Rieke ausführlich studiert. Er fand, entsprechend dem Farbenumschlag in Burgunderrot, dann Braunrot zuerst nebeneinander die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins und neutralen Methämoglobins, nebst Verdunklung der rechten Hälfte des Spectrums, später vollständiges Methämoglobinspectrum. Der Vorgang erfolgt auch spontan, aber langsamer (erst in 14 Tagen). Durch abgetötete Streptokokkenleiber lässt er sich nicht beschleunigen. Nach Freunds Untersuchungen, (mitgeteilt von Boxer[107]), handelt es sich vielleicht nur um ein optisches Phänomen, da die Röhrchen, welche das Oxyhämoglobinspectrum zeigen, saure Reaktion, die mit Methämoglobinspektrum alkalische Reaktion aufweisen. Gegen Erwärmung ist das von Besredka angenommene Hämotoxin der Streptokokken nicht so empfindlich wie das der Staphylokokken. Es wird nach Besredka erst durch 2 Stunden langes Erhitzen auf 70° C vollkommen zerstört, nimmt aber nach Rüdiger auch spontan ab. Auch $ZnCl_3$ vernichtet nach diesem Autor die Wirkung.

Normales Hühnerserum hebt die hämolytische Wirkung der Streptokokken auf (Rüdiger), ebenso Menschen- und Kaninchenserum (Besredka). Pferdeimmunserum verhindert nach Meyer die Hämolyse durch Streptokokken, nicht aber antitoxisches. Besredka giebt an, dass ihm die Erzeugung künstlichen »Antihämotoxins« nicht gelang.

Die durch Streptokokken hervorgerufenen Veränderungen in der Blutagarplatte (Menschenblut) wurden von Schottmüller ausführlich untersucht und zur Differenzierung dreier Arten verwendet:

1. Der Strept. longus pathog. seu erysipelatos bildet innerhalb 12—18 Stunden bei 37° rundliche Kolonien, welche einen kreisrunden Hof um sich bilden. Dieser entsteht durch völlige Resorption des Hämoglobins in einem Umkreise von 2—3 mm.

2. Der Strept. mitior seu viridans bildet nach 24 Stunden sehr feine, graue oder schwärzlichgraue Auflagerungen. Die Färbung ist erst spät wahrzunehmen, das Wachstum erfolgt langsam. Nach 36—48 Stunden, zuweilen erst nach 3—4 Tagen, sieht man einen grünen Punkt. Die

Resorption ist nur wahrzunehmen, wenn man sehr wenig Blut tropfenweise zusetzt.

3. Der Strept. mucosus (sehr selten) bildet einen schleimigen graugrünen Belag, dessen Glanz nach 48 Stunden verschwindet.

Nach KERNER stimmt die Hämolyse in der Blutplatte mit der in der Bouillon völlig überein, ist also bei hochpathogenen Stämmen am deutlichsten und fehlt bei nicht pathogenen. BOXER[107] konnte bei der Untersuchung von 47 Streptokokkenstämmen auf Menschen- und Pferdeblutagar die von SCHOTTMÜLLER aufgestellten Typen nicht unterscheiden. Ebensowenig konnte er Beziehungen zwischen der Provenienz der untersuchten Stämme und ihrem Wachstum auf Blutagar auffinden.

Die diffuse Aufhellung der Blutagarplatte (bei Verwendung von Kaninchenblut) konnte bei keinem untersuchten Stamme wahrgenommen werden; die Stämme 48 und 4 lösten auch in Bouillonkulturen (Tabelle VI).

Tabelle VI.

Verhalten der Streptokokken auf Blutagar*).

Streptococcus	24 St.	48 St.	3 Tage	4 Tage	6 Tage	8 Tage
Nr. 23	θ	θ	θ	θ	θ	θ
Nr. 48		Beginn,	Hämolyse	bleibt	cirkumskript	
Nr. 26	θ	θ	θ	θ	θ	θ
Nr. 4	θ	θ	θ	Beginn	cirkumskript	
puerperalis	θ	θ	θ	θ	θ	θ
choreae	θ	θ	θ	θ	θ	θ

Sarcinen: Diese zeigen meist keine Hämolyse in Bouillon (LUBENAU[15]). Die Blutagarplatte wird, wie aus der Tabelle hervorgeht, in längstens 3 Tagen vollständig durchsichtig, bleibt aber diffus rot. Aufhellungsringe wurden nicht wahrgenommen (Tabelle VII).

Tabelle VII.

Verhalten der Sarcinen auf Blutagar.

Sarcina Nr.	24 Stunden	48 Stunden	3 Tage
299	nicht gewachsen	Beginn	total
333	Beginn	total	
452	Beginn	total	
530	nicht gewachsen	Beginn	total
512	nicht gewachsen	Beginn	total
57	nicht gewachsen	Beginn	total
138	θ	Beginn	total
220	θ	Beginn	total
23	Beginn	total	
91	θ	Beginn	total
219	nicht gewachsen	Beginn	total
114	θ	Beginn	total
104	Beginn	total	
540	total		
334	Beginn	total	
541	Beginn	total	
52	θ	Beginn	total
19	Beginn	total	
18	θ	Beginn	total

*) Kaninchenblut. — Menschen- und Pferdeblut sind für Streptokokken bedeutend empfindlicher.

Diphtheriehämolysin.

Nach LUBENAU[15] hämolysieren Diphtheriebazillen im Gegensatz zu Pseudodiphtheriebazillen. Die Wirkung verschiedener Stämme ist sehr verschieden. SCHWONER[107a] giebt an, dass hauptsächlich die von schwerer septischer Diphtheritis herrührenden Kulturen ein starkes Lösungsvermögen besitzen, dieses aber bei Fortzüchten auf künstlichen Nährböden zuweilen völlig einbüßen. Zusatz von normalem Pferdeserum (2 cm^3) zur Bouillon (10 cm^3) befördert die Hämolysinproduktion. Erwärmen auf 58° zerstört das Hämolysin. Auch bei einem Stamme findet man zuweilen ganz plötzliche unregelmäßige Schwankungen. Die Auflösung der Erythrocyten kann bereits in eintägigen Kulturen beobachtet werden.

Da es jedoch bisher nicht gelungen ist, ein Antihämotoxin darzustellen, ist es fraglich, ob wir es mit echter Hämatoxinproduktion zu thun haben. Das Hämolysin ist an die Bakterienleiber gebunden. Die hämolytische Kraft der auf LÖFFLER-Serum gewachsenen Kulturen erweisen sich in Bouillonaufschwemmungen wirksamer als die auf Agar gewachsenen (SCHWONER). Normale Sera enthalten geringe Mengen Antilysin.

Ein Diphtheriestamm, der sich von den anderen durch geringe Säurebildung und Ausbildung der NEISSERschen Doppelfärbung unterschied, hämolysierte gar nicht.

Xerosebazillen bewirken keine Hämolyse.

Ueber das Verhalten auf Blutagar belehrt Tabelle VIII.

Tabelle VIII.

Verhalten der Diphtherie auf Blutagar.

Diphtherie Nr.	24 Stunden	48 Stunden	3 Tage
3	↔	Beginn	total
12	Beginn	total	
37	Beginn	total	

Cholera (Kommabazillen).

Im Gegensatz zu den Vibrionen produzieren Choleravibrionen*) in Bouillon keine Hämotoxine, wie aus den Beobachtungen von KRAUS[22] und MEINICKE[23] hervorgeht. Da eine Reihe von Autoren angiebt, Hämotoxine in Kulturfiltraten von Choleravibrionen gefunden zu haben (s. z. B. COLLINA[108]), habe ich sämtliche im Laboratorium vorhandenen Stämme durch die Agglutination mit einem hochwertigen Choleraimmunserum differenziert und dann wiederholt Bouillonkulturen auf ihr hämolytisches Vermögen geprüft, ohne dass in einem einzigen Falle Auflösung der roten Blutkörperchen (Kaninchen) innerhalb 2 Stunden bei 37°, dann 24 Stunden Zimmertemperatur beobachtet wurde. Auch nach Passage durch den Tierkörper erfolgte niemals Hämotoxinproduktion.

---

*) Mit Ausnahme der bereits erwähnten sechs Stämme aus El-Tor (S. 325).

Verhalten der Kommabazillen auf Blutagar.

Auf Blutagar (Kaninchenblut) bilden die Kommabazillen nach frühestens 48 Stunden deutliche Höfe um jede Kolonie, indem sie die roten Blutkörperchen zum Verschwinden bringen. Während SCHOTTMÜLLER[21] diese Hofbildung zur Differenzierung der Cholera von anderen Fäcesbakterien benutzen wollte, schlug KRAUS[22] vor, das Verhalten der choleraähnlichen Vibrionen, bereits innerhalb 24 Stunden deutliche Höfe zu bilden, zur Differenzierung dieser von echten Cholerastämmen, deren Hofbildung erst später erfolgt, zu verwerten. MEINICKE[23] wendete demgegenüber nach Prüfung einer großen Anzahl von Stämmen ein, dass sich das Differenzierungsverfahren deshalb nicht empfehle, weil einige choleraähnlichen Vibrionen die Hofbildung nicht zeigen (s. o.), und sich bei einigen Cholerastämmen bereits nach 24 Stunden eine Andeutung von Hofbildung konstatieren lasse. Die Ueberprüfung eines großen Materiales, die ich unter der Leitung von KRAUS vornahm, ergab die Richtigkeit der Untersuchungen MEINICKES*). Auch PRAUSSNITZ[109], dessen Untersuchungen erst nach Abschluss dieser Arbeit publiziert wurden, kam zu dem gleichen Resultate, dass ein prinzipieller Unter-

Tabelle IX.

	Verhalten der Kommabazillen auf Blutagar				Gelatine-Verflüssigung				Hämolyse der roten Blutkörp. während 24. St. (in NaCl-Lösung)	Hämolyse in Bouillon in 2 St.	Agglutination
	24 St.	48 St.	3 Tage	4 T.	24 St.	48 St.	3 T.	bis 1 Woche			
holera 17	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	1,000
holera 51	⊖	Beginn	total		⊖	+			+	⊖	5,000
holera 7	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		+	⊖	20,000
holera 13	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	⊖	+(4.Tag)	⊖	⊖	10,000
holera 20	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		⊖	⊖	10,000
holera 36	Beginn	total			⊖	+			⊖	⊖	10,000
holera 42	⊖	Beginn	total		⊖	+			+	⊖	10,000
holera 48 (30)	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	⊖	+(4.Tag)	⊖	⊖	1,000
holera 81	Beginn	+	total		⊖	+			⊖	⊖	10,000
holera 86	⊖	Beginn	total		⊖	+			⊖	⊖	5,000
holera 101	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		⊖	⊖	10,000
holera 181	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		⊖	⊖	5,000
holera 173	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		⊖	⊖	10,000
holera 197	⊖	⊖	Beginn	total	⊖	⊖	⊖	+(5.Tag)	⊖	⊖	10,000
holera 208	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		⊖	⊖	1,000
holera 71	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		+	⊖	10,000
holera 48 (29)	⊖	⊖	Beginn	total	⊖	+			+	⊖	5,000
holera XXX	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		⊖	⊖	10,000
holera virul.	Beginn	total			⊖	⊖	⊖	+(6.Tag)	⊖	⊖	5,000
holera avir.	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	⊖	+(4.Tag)	⊖	⊖	10,000
holera Flügge	⊖	Beginn	total		⊖	+			+	⊖	10,000
hol. Gottschlich	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		⊖	⊖	10,000
holera Kalkutta	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		+	⊖	5,000
hloera Passage	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		+	⊖	10,000
holera Pfeiffer I.	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	⊖	+(5.Tag)	+	⊖	5,000
hol. Pfeiffer virul.	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		⊖	⊖	5,000
holera 320	⊖	Beginn	total		⊖	⊖	+		+	⊖	1,000

*) Die von KRAUS vorgeschlagene Differenzierung in flüssigen Nährmedien Bouillonkulturen) wendet auch MEINICKE an. Natürlich kann sie nur neben der Agglutination in Betracht kommen (s. o. Cholera El-Tor).

schied nicht bestehe. Da aber die quantitativen Unterschiede*) oft groß genug seien, um praktisch verwertet werden zu können, hält er doch an der Verwertbarkeit der Methode fest, da sie eine wesentliche Erleichterung zur Auffindung der Choleravibrionen schaffe. Selbstverständlich könne zur sicheren Differenzierung der Agglutination nicht entraten werden. — In einer eben erschienenen Arbeit (Ztschr. f. Hyg. Bd. L) verwendet übrigens MEINICKE die Methode zur Aufstellung zweier Typen von choleraähnlichen Vibrionen (s. o.). Aus den Untersuchungen von PRAUSNITZ und eigenen geht hervor, dass sich frische, hochvirulente Cholerastämme nicht anders verhalten als ältere Laboratoriumskulturen.

Wie sich Rhinosklerom, Ozaena, Friedländer, Microgenes capsul. auf Blutagar verhalten, ergiebt sich aus der nachstehenden Tabelle.

Tabelle X.

Name	24 Stunden	48 Stunden	3 Tage	4 Tage
Rhinosklerom	θ	θ	Beginn	total
Ozaena	θ	Beginn		
Friedländer V.	Beginn	total		
Friedländer III.	Beginn	total		
Microgen. capsul.	Beginn	total		

Säurefeste Bazillen.

Kulturen von Tuberkelbazillen lösen das Blut tuberkulöser Meerschweinchen auf, nicht aber das gesunder (RAYBAUD & HAWTHORN[110]).

Die Wirkung säurefester Bazillen auf Blutagarplatten erfolgt langsamer als bei anderen Bakterien, doch scheint dies mit der Wachstumsenergie Hand in Hand zu gehen.

Tabelle XI.

Wirkung säurefester Bazillen auf die Blutagarplatte.

Name	24 Stunden	48 Stunden	3 Tage	4 Tage	5 Tage
Timothe	θ	θ	Beginn	total	
Korn	θ	θ	Beginn	total	
Tobler	θ	Beginn	total		
Froschtuberkulose	θ	Beginn	total		
Grasbacillus Moeller	θ	Beginn	total		
Pseudoperlsucht	θ	Beginn	total		
Marpmann	θ	θ	θ	Beginn	total
Rabinowitsch	θ	θ	Beginn	total	
Grasberger	θ	Beginn	total		

Das Wesen der Hämolyse im Blutagar.

Es wäre naheliegend, die Hämolyse im Blutagar auf eine gleiche katalytische Beschleunigung eines normalerweise verlaufenden Prozesses

*) Viel deutlichere Unterschiede erhält man nach dem Vorschlage von BERESTNJEW (Wratsch, 1905, No. 34), wenn man statt Kanninchenblut bei der Herstellung der Blutagarplatte Pferdeblut verwendet. Die Choleravibrionen lösen dann auch nach 48 Stunden nicht, wie ich aus eigener Anschauung bestätigen kann. Die Zahl der lösenden choleraähnlichen Vibrionen ist allerdings bedeutend geringer, wodurch die Vorteile dieser Modifikation wieder verloren gehen.

zurückzuführen, wie dies für die Hämolyse durch Hämotoxine angenommen wurde. Man findet nun zwar, dass Blutplatten, welche sehr lange Zeit (5—8 Tage) im Brutschranke steril aufbewahrt werden, eine Veränderung des Blutfarbstoffes (gelber Farbenton) aufweisen, eine wirkliche Hämolyse, d. h. ein Lackfarbigwerden der Platte, konnte jedoch niemals beobachtet werden. Auch wenn dies übrigens der Fall wäre, so wäre damit für das Verständnis des Prozesses selbst nur wenig gewonnen.

Das Auffallendste an dem ganzen Prozesse ist die Thatsache, dass bei Mikroorganismen, bei welchen es durch kein Mittel gelingt, ein Hämotoxin im Kulturfiltrate nachzuweisen, eine vollständige Auflösung sämtlicher Blutkörperchen in der Agarplatte, bei einigen (Streptokokken) in Bouillon, erfolgt, die sich durch kein Mittel (normales Serum, hochwertiges Immunserum) verhindern lässt.

Dabei scheint es sich thatsächlich um Bakterienprodukte und wenigstens bei einigen der erwähnten Mikroorganismen nicht um Veränderungen des Mediums selbst zu handeln, doch ist es bisher nicht gelungen, für diese Annahme ganz einwandsfreie Beweise zu bringen. Auch unsere*) hierauf bezüglichen Untersuchungen ergaben, dass ein Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit des Nährbodens und dem Grade der Hämolyse nicht zu bestehen scheint, dass namentlich der Alkaligehalt desselben nur insoweit in Betracht kommt, als durch ihn das Wachstum der Bakterien beeinflusst wird. So gelang es z. B. auch nicht, durch neutrale oder saure Reaktion der Blutplatte die Hämolyse durch Vibrionen zu verhindern. Der Salzgehalt scheint ebensowenig von entscheidender Bedeutung zu sein, Befunde, die mit denen MEINICKES[23] übereinstimmen. Die Schädigung der roten Blutkörperchen durch Erwärmung auf 42° (KRAUS), sowie durch Druck beim Erstarren des Mediums (BITTER[2]) kann die Hämolyse wohl begünstigen, diese selbst aber ist mit allergrößter Wahrscheinlichkeit auf den Einfluss der Bakterien zurückzuführen.

Man kann dabei entweder daran denken, dass bei der Zerstörung (Absterben) der Bakterien Hämotoxin in sehr geringen Mengen frei wird. Dagegen spricht schon das frühzeitige Auftreten der Hämolyse (oft 24—48 Stunden). Uebrigens enthalten auch sehr alte Bouillonkulturen keine Hämotoxine. Ebensowenig gelingt es nach Injektion von Kulturen in das Peritoneum mit dem Exudate rote Blutkörperchen aufzulösen, auch frisches Immunserum, das die Mikroorganismen (Cholera) aufzulösen im stande war, konnte derartiges (hypothetisches) »Endotoxin« nicht frei machen. Eine andere Möglichkeit wäre die, dass ein Hämotoxin während des Wachstums entsteht und sofort wieder vernichtet wird. Diese Möglichkeit ließ sich dadurch ausschließen, dass eine Suspension roter Blutkörperchen in Bouillon von den Mikroorganismen auch nach längerer Wachstumszeit nicht aufgelöst wird.

MEINICKE (l. c.) suchte die Erscheinung bei Choleravibrionen darauf zurückzuführen, dass diese in der Platte »alles erreichbare Nährmaterial aufzuzehren suchen«. Er fand auch einen Anhaltspunkt dafür in folgendem Versuche: Er gab den Mikroorganismen als einzige Eiweißnahrung rote Blutkörperchen mit dem anhaftenden Serum und fand, dass sie die roten Blutkörperchen aufzulösen im stande waren, während diese in Peptonwasser oder Bouillon unversehrt blieben. Er denkt dabei an ein

*) Diese Untersuchungen wurden gemeinschaftlich mit C. BEZZOLA (Pavia) ausgeführt.

peptonisierendes Ferment. Auch bei unseren Versuchen zeigten wenigstens einige der Choleravibrionen dieses Verhalten. Die Thatsache, dass die Schnelligkeit, mit der die Hämolyse in der Blutagarplatte erfolgt, im ganzen und großen mit der Gelatineverflüssigung Hand in Hand zu gehen schien (vgl. die Tabellen der Hämolyse und Gelatineverflüssigung für Cholera und Vibrionen), schien diese Auffassung zu bestätigen. Doch ist beides durch die Wachstumsenergie des betreffenden Stammes bedingt, und daher die Kongruenz der Erscheinungen nicht beweisend. Da sich aber zeigte, dass andere Bakterien, welche Gelatine niemals zu verflüssigen im stande sind (Coli*), Typhus*), Dysenterie, Sarcina, Diphtherie, Bacillus pneumoniae, Spirillum rubrum u. s. w.), die Auflösung der roten Blutkörperchen im starren Medium in gleicher Weise herbeizuführen vermögen, müsste für Cholera und Vibrionen ein ganz besonderer Fall vorliegen, auf den im speziellen Teile bereits näher eingegangen wurde, um so mehr, als die genannten, nicht verflüssigenden Bakterien (Coli, Typhus u.s.w.) die roten Blutkörperchen in reiner Kochsalzlösung (eiweißfreies Medium) auch nach 6—8 Tagen nicht auflösten. Hierbei stört allerdings die hochgradige Hämagglutination. Da es sich übrigens um Fermente verschiedenster Art auch bei verschiedenen Stämmen gleichen Namens handeln kann, sind wir nicht berechtigt, die gemeinsame Enderscheinung auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen (vgl. auch Meinicke l. c.). Von solchen Fermenten seien hier erwähnt: Proteolytische, auch bei Stämmen, welche keine Gelatineverflüssigung hervorrufen, lecithinspaltende (s. o.) und cholesterinesterspaltende. (Näheres siehe im speziellen Teile bei Staphylokokken, Coli und Cholera.) Hier sollen nur die verschiedenen in Betracht kommenden Möglichkeiten erörtert werden.

Wenn es sich überhaupt stets um Sekretionsprodukte der Bakterien handelt, so scheint am meisten dafür zu sprechen, dass von den Mikroorganismen während gewisser Zeiten (jedenfalls bereits in den ersten Tagen, s. Tabelle), spärliche Mengen »Hämolysins« (eines der genannten Fermente z. B.) produziert werden, die im löslichen Medium aus uns unbekannten Gründen rasch wieder verschwinden und wegen ihrer äußerst geringen Konzentration unserer Untersuchung entgehen. Die Art dieser Sekretionsprodukte, ob sie mit den in Filtraten nachweisbaren Hämotoxinen identisch sind, ob sie einander gleich sind und in welcher Art sie wirken, kann derzeit selbstverständlich überhaupt noch nicht in Diskussion gezogen werden.

Warum diese spärlichen Mengen von Ferment in der Platte so intensiv zu wirken im stande sind, während sie uns im löslichen Medium vollkommen entgehen, darüber lässt sich zwar noch nichts Sicheres aussagen, doch haben wir einen Anhaltspunkt dafür, dass der kolloidale Charakter der Gelatine- oder Agarplatte eine Beschleunigung der Hämolyse herbeizuführen im stande ist, wenn sie einmal durch die Gegenwart auch nur geringer Hämotoxinmengen eingeleitet wurde. Nach den neuesten Untersuchungen Hamburgers[62a], die er mit Hekman ausführte, vermag die Hinzufügung von geringen Mengen kolloidalen Silbers (0,0000625 g) die hämolytische Wirkung eines Sauerstoff und Bakterienhämotoxin enthaltenden Serums**) bedeutend zu steigern. Größere Mengen

*) Hämotoxine in flüssigen Medien sind bei einzelnen Stämmen nachgewiesen (s. spez. Teil).

**) Er impfte Kaninchenserum mit Staphylokokken und filtrierte durch Chamberland-Kerzen.

kolloidalen Silbers setzen allerdings die Wirkung herab. Wir hätten es in unserem Falle (Agar, Gelatine) mit organischen Kolloiden zu thun, über deren Wirkung Näheres nicht bekannt ist. Zusatz von wenig Agar zu Bouillonkulturen nicht hämolysierender Bakterien (Cholera) vermochte die Hämolyse nicht herbeizuführen*). Immerhin scheint hier ein Anhaltspunkt für die Deutung des jedenfalls äußerst komplizierten Prozesses gegeben zu sein**).

Während der Drucklegung dieser Arbeit***) erschien die auf HOFMEISTERS Initiative hin unternommene erste systematische Untersuchung der Absorption von Fermenten durch Kolloide von DAUWE†) (HOFMEISTERS Beiträge, Bd. 6), die vielleicht auch einiges Licht auf das bisher dunkle Verhalten der Hämolysine in Blutagarplatten zu werfen geeignet ist. Bevor ich aber auf die von diesem Autor gefundenen Thatsachen eingehen kann, sei noch das spärliche Material erwähnt, das die Diffusion der Hämolysine (Hämotoxine) zum Gegenstand hat, aus dem aber doch bereits hervorgeht, dass die Hämotoxine sich diesbezüglich den anderen Fermenten zwanglos anreihen lassen.

Die Thatsache der Diffusion von Fermenten in Kolloiden, die schon BEIJERINCK bekannt war, wurde zuerst von EIJKMANN[18] zum Studium der von Bakterien ausgeschiedenen Fermente verwendet. EIJKMANN führte zu diesem Zwecke die Milchagar-, Blutagar- und Stärkeagarplatte ein. Ihm fiel dabei das Phänomen der Diffusion von kolloidalen Körpern (Fermenten) in Kolloiden auf, für das er auch anderweitige Beweise brachte (Diffusion flüssiger Gelatine in Agar). Später beschäftigte sich, so weit ich die Litteratur übersehe, nur noch LODE[71] mit der Diffusion von Hämotoxinen, in der Agarplatte, und fand, dass dieselben im Gegensatze zu den, S. 330fg erwähnten, Hämoglobinolysinen durch in die Agarplatte zwischengeschaltete Dialysiermembranen nicht hindurchgehen.

Aus DAUWES Untersuchungen (die sich fast durchwegs auf Pepsin beziehen), interessierte hier vor allem die Beobachtung der Fermentabsorption durch Eiweiß, Agar, Leim, Hämoglobin, Cholesterin (Brücke) und Lecithin (letztere beiden absorbieren in geringerem Maße). In der Blutagar- (Blutgelatine-) Platte sind diese Faktoren vertreten, und wären wohl im stande, geringe Fermentmengen zu sammeln, so dass sie dort zur Wirkung kommen, wo angreifbares Material vorhanden ist.

Von Wichtigkeit scheint ferner die von DAUWE wiederholt bestätigte Thatsache, dass das Ferment sich durch Diffusion in Kolloiden verbreitet, die sich ihm gegenüber wie Lösungsmittel verhalten. In Agar erfolgt diese Aufnahme (von Pepsin) in geringerem Maße als in Eiweiß.

Vielleicht ließe sich auch MEINICKES Beobachtung der Auflösung roter Blutkörperchen in reiner Kochsalzlösung (s. o.) bei direkter Ein-

*) Die zahlreichen Versuche, welche bei Bearbeitung der ganzen vorliegenden Frage ausgeführt wurden, konnten hier wegen ihres durchweg negativen Charakters nur in ihren Resultaten wiedergegeben werden, einige wurden ganz übergangen.

**) Dafür, dass dem Sauerstoff bei dem Prozesse eine bedeutende Rolle zuzukommen scheint, spricht die Thatsache, dass es bei einem Cholerastamme (XXX) gelang, bei Darbietung einer großen Oberfläche (Züchten im PETRI-Schälchen) in Bouillon Hämolyse zu erhalten.

***) Deshalb konnten eingehendere Untersuchungen über die Löslichkeitsverhältnisse der Hämotoxine leider nicht mehr vorgenommen werden.

†) Daselbst Litteratur über dieses Thema.

wirkung von Bakterien etwa so erklären, dass die Bildung des fraglichen Fermentes (»Hämolysin«, es braucht kein Hämotoxin zu sein!) durch die Gegenwart der roten Blutkörperchen angeregt wird (sowohl in Kochsalzlösung wie im Peptonwasser oder Bouillon), nur dass es durch die Kochsalzlösung leichter in die roten Blutkörperchen diffundieren kann als durch die Peptonlösung, die möglicherweise selbst einen Teil des ohnehin spärlich vorhandenen Fermentes (bei längerer Einwirkung) absorbiert.

Verklumpung der roten Blutkörperchen durch Bakterienprodukte. (Hämagglutination.)

Diese Verklumpung der roten Blutkörperchen*) erfolgt zuweilen spontan nach Entnahme des Blutes aus dem Tierkörper und lässt sich künstlich in einer Blutkörperchenemulsion durch Zusatz von Kolloiden (kolloidales Eisenhydrat, kolloidales Schwefelarsen, Kupferferrocyanür, Magdalarot) herbeiführen, und zwar geht sie dabei in Zuckerlösung rascher vor sich als in Kochsalzlösung. Hier soll nur die durch Bakterienprodukte hervorgerufene besprochen werden.

»Hämagglutinine« nennt man Sekretionsprodukte tierischen oder pflanzlichen Ursprunges, welche eine Zusammenklumpung der roten Blutkörperchen bewirken. Am häufigsten sind die »Hämagglutinine« pfanzlichen Ursprunges: Ricin (Ehrlich[72]), Abrin, Crotin, Phallin. Wir kennen zweitens die Bakterienhämagglutinine und drittens die der Sekrete und Sera höher organisierter Tiere.

Kraus & Ludwig[73] fanden, dass die erwähnte Verklebung der Erythrocyten bei partieller oder bei fehlender Hämolyse auftritt, konnten aber eine solche vor Eintritt der Hämolyse weder makroskopisch noch mikroskopisch wahrnehmen. Nach Volk[29] geht sie mit jeder partiellen Hämolyse Hand in Hand. Dass Kraus & Ludwig sie nicht wahrnehmen konnten ist darauf zurückzuführen, dass sie nur komplettlösende Dosen untersuchten, bei denen es thatsächlich nicht zur Erythrocytenverklebung kommt. Andererseits sei noch erwähnt, dass das Phänomen auch dort auftreten kann, wo kein Hämotoxin produziert wird (Coli), was aber darauf zurückzuführen ist, dass die geringste Störung der Isotonie dasselbe hervorruft.

Nach Pearce & Winne[75] kann die Fähigkeit der Kulturfiltrate rote Blutkörperchen zu verkleben durch vorheriges Wachsen der Organismen in roten Blutkörperchen wesentlich erhöht werden.

Die Wirkung im Tierkörper beschreiben Pearce & Winne a. a. O. Sie fanden Lebernekrose und hyalinartige Thrombosen in der Leber und in anderen Organen nach Injektion derartiger Filtrate (bei Hund und Kaninchen).

Klinische Bedeutung der Bakterienhämotoxine.

Die Anämie bei bakteriellen Erkrankungen kann bedingt sein:

A) in der Auflösung der Erythrocyten durch die Bakterien selbst oder ihre Sekretionsprodukte (Hämotoxine).

B) in der Auflösung der Erythrocyten durch Autohämolysine, die nach Casagrandi in Organen Infektionskranker zuweilen gebildet werden.

*) Der Ausdruck »Allgutination« paßt nicht recht für diesen Vorgang.

ad A) Die bakterielle Anämie kommt vor: I. bei Infektionen mit pathogenen Mikroorganismen (Typhus, Sepsis, Tuberkulose,. II. bei Infektionen mit nicht pathogenen Mikroorganismen (ein Teil der Fälle von perniziöser oder »essentieller« Anämie. GRAWITZ.)

A. I. Infektionen mit pathogenen Mikroorganismen.

1. Infektionskrankheiten.

Bei Typhus abdominalis beträgt nach KÖLNER[112] die Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen 19,4% bei Männern, 20,4% bei Weibern. Noch stärker sinkt der Hämoglobingehalt (um 33% bei Männern, um 44% bei Weibern).

Bei septischen Erkrankungen, sowie bei ähnlichen Zuständen, z. B. bei Endocarditis ulcerosa kommt es, wie GRAWITZ[111] beobachten konnte, bisweilen zu einer ganz enormen Verminderung der Zahl der Erythrocyten, in einem Falle z. B. sank bei einer Puerpera infolge septischer Infektion die Zahl derselben auf 300000. Dabei ist stets eine erhebliche Herabsetzung der Konzentration des Blutes zu beobachten (von 21% auf 14,5—15%), welche zwar auch auf fermentative Prozesse zurückgeführt werden müssen, die mit der Hämolyse Hand in Hand gehen, ihrem Wesen nach von dieser aber wohl ganz verschieden sind.

LENHARTZ[113], der in elf Fällen eine beträchtliche Herabminderung der Erythrocytenzahl konstatierte (bis zu 642000), schreibt ihr eine gewisse prognostische Bedeutung zu.

ARALLANI[113a] teilt einen Fall von progressiver perniziöser Anämie durch Micrococcus tetragonus mit. (Gleichzeitig traten Phlebitis und Darmerscheinungen auf.)

Hier sei übrigens auf eine Thatsache hingewiesen, auf die bereits FRANK[114] aufmerksam macht: die Gegenwart giftiger Stoffwechselprodukte pathogener Mikroorganismen (»Toxine«) allein ist nicht imstande, die Blutkörperchen zu schädigen, sie werden vielmehr nur durch den Blutstrom zu Zellen geleitet, welche für sie angreifbar sind. Wo es zu Anämien kommt, müssen entweder die Mikroorganismen selbst im Blute kreisen oder ihre spezifischen, blutkörperchenlösenden Hämotoxine. Andererseits kennen wir eine Reihe von Infektionen mit hämotoxinbildenden Mikroorganismen, z. B. Tetanus, bei welchen es niemals zu konsekutiven Anämien kommt.

2. Tuberkulose.

Die Eigentümlichkeit, dass Tuberkelbazillenflüssigkeit nur die Erythrocyten tuberkulöser Meerschweinchen auflösen, wurde bereits erwähnt. ARNETH[115] untersuchte das Blut von Kaninchen, die mit lebenden, vom Menschen stammenden Tuberkelbazillen injiziert worden waren und unter zunehmender Kachexie zu Grunde gingen. Die Blutveränderungen traten nicht wie bei anderen Infektionen sofort, sondern erst nach längerer Zeit ein, dann folgte nach einer Krise eine Besserung des Blutbefundes, die prämortal abermals einer Verschlechterung Platz machte. Es waren dabei sowohl Leukocyten als Erythrocyten beteiligt.

Bei seinen Untersuchungen am Menschen hingegen konnte ARNETH weder in subakut verlaufenden Fällen, noch bei akuter Miliartuberkulose, noch in zahlreichen Fällen chronischer Lungentuberkulose, eine Beteiligung der Erythrocyten erkennen. Alle Veränderungen spielten sich hier an den Leukocyten ab.

II. Infektionen mit nicht pathogenen Mikroorganismen.

Wir haben gesehen, dass unter geeigneten Umständen fast alle Bakterien im stande sind, die roten Blutkörperchen außerhalb des Körpers durch direkte Einwirkung zu schädigen. Wir haben ferner gesehen, dass die Hämotoxinwirkung im Organismus in gleicher Weise erfolgt, wie in der Eprouvette, und dass selbst sehr kleine Mengen im Organismus eine Anämie hervorrufen können, wenn sie Gelegenheit haben, einzuwirken (SCHUR). Ob die von CHARLTON[92] durch langdauernde intravenöse Injektionen von Colikulturen geringer Virulenz erzeugte progressive Anämie*) auf Hämotoxinwirkung oder auf direkte Wirkung der Bakterien beruhte, lässt sich nicht entscheiden. Da aber die Zahl der hämotoxinbildenden Stämme gering zu sein scheint, dürfte es sich wohl um eine ähnliche Wirkung gehandelt haben, wie in der Blutagarplatte.

Auf Grund aller dieser Thatsachen werden wir kaum fehlgehen, wenn wir mit GRAWITZ eine große Zahl der »essentiellen« Anämien wenigstens zum Teil auf die hämotoxische Wirkung abnorm vermehrter saprophytischer Mikroorganismen im Darmkanale zurückführen. GRAWITZ stützt seine Annahme mit klinischen Symptomen, die sich in den erwähnten Fällen fast stets wiederfinden (motorische Schwäche des Magens, Mangel freier Salzsäure und Schadhaftigkeit des Gebisses), sowie mit den Erfolgen seiner Therapie.

B. Die Auflösung der Erythrocyten durch Autohämolysine.

Bei einigen Infektionen, z. B. mit Milzbrand, tritt eine Hämolyse ein, die aber nach CASAGRANDI nicht auf Hämotoxine bakterieller Herkunft, sondern auf Hämolysinproduktion des infizierten Organismus zurückzuführen ist. Während nämlich in den Bakterienleibern kein oder nur sehr wenig Hämotoxin nachweisbar ist, übt der Milzsaft gesunder oder milzbrandkranker Kaninchen (nach Extraktion mit Kochsalz) auf die Erythrocyten milzbrandkranker Tiere, nicht auf die gesunder, eine hämolytische Wirkung aus. Aehnlich dürften wohl auch die Versuche v. WUNSCHHEIMS[116] aufzufassen sein, weshalb sie hier nicht weiter besprochen werden können.

Die gleiche Wirkung hat nach CASAGRANDI der Milzextrakt mit Pneumokokken infizierter Tiere auf die roten Blutkörperchen derselben (vgl. auch v. WUNSCHHEIM).

Künstlich erzeugte Antihämotoxine (für Pneumokokkenhämotoxin) heben diese Wirkung nicht auf.

Klinische Bedeutung der Bestimmung der Resistenz der roten Blutkörperchen.

Ausgehend von dem Gedanken, dass durch Einverleibung von Mikroorganismen oder Hämotoxinen eine Veränderung der Resistenz der roten Blutkörperchen zu stande kommen kann, sei es im Sinne einer Vermehrung (etwa durch Gewöhnung) oder im Sinne einer Verminderung (durch Schädigung), wurde von einer Reihe von Untersuchern die Resistenz der Erythrocyten bei verschiedenen Krankheiten bestimmt, wo-

*) Die Erythrocytenzahl sank von fünf Millionen auf eine Million.

bei als Maß für die Resistenz jener Grad der Verdünnung der Salzkonzentration gewählt wurde, in welcher die Erythrocyten unversehrt blieben.

Inwieweit diese Bestimmungen berechtigt sind, soll folgende, von Hamburger[62a] angestellte Betrachtung lehren:

Resistenz der roten Blutkörperchen.

Unter Resistenz versteht man die Widerstandskraft, welche das rote Blutkörperchen seiner Auflösung entgegensetzt. Ein Maß für die Resistenz gegen destilliertes Wasser ist der Grad der Verdünnung der Salzkonzentration, in welcher es eben noch unversehrt bleibt. Ein absolutes Maß kann es jedoch schon deshalb nicht geben, da die »Resistenz« für jedes Blutgift andere Werte annimmt.

Folgen wir der Auffassung Hamburgers von der Netzstruktur der roten Blutkörperchen, so ist die Resistenz eine Funktion dreier Größen:

a) des osmotischen Druckes der intraglobulären Flüssigkeit,

b) des prozentualen Volumens derselben,

c) der Resistenz des Protoplasmas.

Denken wir uns das rote Blutkörperchen flüssig, umgeben von einer verdichteten, ebenfalls flüssigen, semipermeabeln Hülle, so ändert sich kaum einer der genannten Faktoren, wenn wir die Resistenz des Protoplasmas mit der der semipermeabeln Hülle identifizieren.

Ist schon die Resistenz eines roten Blutkörperchens eine zusammengesetzte Größe, so gilt dies noch viel mehr für die Resistenz einer Blutart, da die einzelnen Elemente eines Blutstropfens untereinander nicht gleichwertig sind. Wir brauchen nur daran zu denken, dass die Erythrocyten verschiedenen Altersstufen angehören (Ehrlich & Lazarus[117]). Ob die ältesten oder die jüngsten resistenter sind, ist bisher noch nicht entschieden.

Von den oben genannten Punkten ist es namentlich die Resistenz des Protoplasmas, welche bei der Bakterienhämolyse eine große Rolle spielt. Sie nimmt nicht allein für jede Blutart, sondern auch für jedes Blutgift andere Werte an. So fand z. B. Madsen, dass ein Blut, das dem Tetanushämolysin gegenüber überempfindlich war, gegen Crotin, gegen hämolytische Sera, normale oder geringe Empfindlichkeit zeigte.

Die Resistenz der Erythrocyten ist in verschiedenen Lebensaltern erheblichen Schwankungen unterworfen. So sind z. B. die roten Blutkörperchen eben ausgeschlüpfter Hühnchen gegen Kreuzspinnengift unempfindlich. Das Blut Neugeborener ist hingegen für Cobragitt empfindlicher als das Erwachsener, vielleicht wegen seines Lecithingehaltes, das im Blute erwachsener Tiere fehlt (H. Sachs[118]). Für Bakteriengifte sind Untersuchungen dieser Art nirgends mitgeteilt.

Resistenz der Erythrocyten bei Krankheiten bakteriellen Ursprunges.

Die Bestimmungen der Resistenz der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Krankheiten haben nur einen untergeordneten Wert, da sie zwei von den obengenannten Faktoren vollständig außer acht lassen und daher keinen Anspruch auf Exaktheit haben (Hamburger).

Die von Hamburger angegebene Methode zur Bestimmung der Resistenz der roten Blutkörperchen beruht auf der Ermittlung derjenigen Salzlösung, in der alle Blutkörperchen eben noch ihren Farbstoff be-

halten. v. LIMBECK[119] benutzte diese Methode zur Ermittlung der Resistenz bei verschiedenen Krankheiten.

JAKUSCHEWITSCH[122] hat in neuerer Zeit ähnliche Untersuchungen vorgenommen, welche mit den Resultaten früherer Autoren (MARAGLIANO[121], CHANEL[120], nicht ganz übereinstimmen. Er nimmt als Ausdruck für die Stabilität der Erythrocyten das prozentuale Verhältnis der in 0,4proz. Kochsalzlösung intakt gebliebenen Blutkörperchen zur Gesamtzahl derselben in 1 mm³ Blut an und kommt zu folgenden Schlüssen:

1. Jedes Individuum hat einen für seinen Organismus eigentümlichen Index der Stabilität der roten Blutkörperchen, der bei gesunden in engen Grenzen schwankt.

2. Bedeutende Steigerung der Stabilität bei Infektionskrankheiten. Mit dem Fortschreiten der Genesung sinkt sie wieder, bisweilen unter die Norm. (Vgl. dagegen MARAGLIANOS Angaben.)

3. Herabsetzung der Stabilität bei Komplikationen oder Rezidiven.

Alle derartigen Bestimmungen sagen nichts über den Einfluss der Krankheit auf die Resistenz des Protoplasmas aus, auch wenn dieselben bei demselben Individuum vor und nach seiner Erkrankung vorgenommen werden, da während derselben Blutkörperchen zu Grunde gehen, und neue entstehen (HAMBURGER).

Litteratur.

[1] KOCH, Berl. klin. Wochenschr., 1884. — [2] BITTER, Arch. f. Hyg., 1886. Bd. 5, [3] VAN DE VELDE, La Cellule, 1894, t. 10. — [4] SALVIOLI, Berl. klin. Wochenschr., 1894. — [5] MARMOREK, Annales de l'Inst. Pasteur, 1895; vgl. auch Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 14. — [6] v. LINGELSHEIM, Habilitationsschrift, Marburg, 1899. — [7] EHRLICH, Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 12. — [8] MADSEN, Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32. — [9] KRAUS & CLAIRMONT, Wiener klin. Wochenschr., 1900, 1901. — [10] NEISSER & WECHSBERG, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36. — [11] NEISSER, Deutsche med. Wochenschr., 1900. — [12] BULLOCH & HUNTER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1900, Bd. 28. — [13] WEINGEROFF, ebd., 1901, Bd. 29. — [14] BREYMANN, ebd., 1902, Bd. 31, Nr. 11. — [15] LUBENAU, Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30. — [16] BESREDKA, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901, t. 15. — [17] E. & P. LEVY, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1901, Bd. 30. — [18] EIJKMANN, ebd., 1901, Bd. 29. — [19] KRAUS & LUDWIG, Wiener klin. Wochenschr., 1902, Nr. 15. — [19a] KRAUS & LIPSCHÜTZ, Ztschr. f. Hyg., 1904, Bd. 46. — [20] TODD, The Lancet, 1901, 14. XII. and Transact. of the Pathol. Soc. of London, 1902. — [21] SCHOTTMÜLLER, Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 20/21. — [22] KRAUS, Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 50. — [23] MEINICKE, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Bd. 23. — [24] SCHLESINGER, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 44, H. 3. — [25] RÜDIGER, Journ. Amer. Med. Ass., 1903, oct. 17 (Ref. im bioch. Centralbl., Bd. II, H. 5). — [26] RIEKE, Centralbl. f. Bakt., 1904, Nr. 36. — [27] KERNER, ebd., I. Abt., 1905, Bd. 38, H. 2/3. — [28] SCHUR, Hofmeisters Beitr., 1902. — [29] VOLK, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, Nr. 8. — [30] VOLK & LIPSCHÜTZ, Wiener klin. Wochenschrift, 1903, Nr. 50. — [31] ARRHENIUS & MADSEN, Ztschr. f. physik. Chemie, 1903, Bd. 44. — [32] EHRLICH, Schlussbetrachtungen in Nothnagels spez. Path. u Ther., 1901, Bd. 8. — [33] HAMBURGER, Osmot. Druck u. Ionenlehre in den med. Wissenschaften, Wiesbaden, 1902. (Vgl. Bd. 1, S. 169 Die Darstellung Rolletts von der Struktur der roten Blutkörperchen.) — [34] EHRLICH, Charité-Annalen, 1885, Bd. 10. — [35] ALBRECHT, Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, 1903, Bd. 5. — [36] PESKIND, Amer. Journ. of the Medic. Sciences, 1904, June. — [37] WOOLDRIDGE, du Bois-Reymonds Archiv, 1881, S. 387. — [38] KOEPPE, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol., 1905, Bd. 107. — [39] PESKIND, Amer. Journ. of Physiol., 1904, Oct., vol. 12. — [40] RANSOM, Deutsche med. Wochenschr., 1901. — [41] NOGUCHI, Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32. — [42] P. TH. MÜLLER, ebd., Bd. 34, S. 567. — [43] LANDSTEINER & v. EISLER, Wiener klin. Wochenschr., 1904, Nr. 24. — [44] OVERTON, Jahrb. f. wiss. Botanik, 1900, Bd. 34, zit. nach HAMBURGER, Osmot. Druck u. Ionenlehre. — [45] H. MEYER, Arch. f. exp. Pharm. u. Path., 1901, Bd. 46. — [46] FRIEDENTHAL, Berl. klin.-therapeut. Wochenschr., 1904, Nr. 12. — [47] RUATA & CANEVA, Ann.

d'Igiene sperim., N. Ser., 1901, vol. 5, fasc. 3. — [48] H. SACHS, Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path., 1902, Bd. 2. — [49] EHRLICH, Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 12. — [50] KOEPPE, Pflügers Arch., Bd. 103, H. 3/4. — [51] MADSEN & WALBUM, Toxines et Antitoxines, Acad. royale des sciences et des lettres de Danemark, 1904, Nr. 6. — [52] NERNST & SCHÖNFLIESS, Mathemat. Behandlung d. Naturwissensch., IV. Kap., S. 102. Vgl. auch NERNST, Theoret. Chemie, S. 430. — [53] NOLF, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900, Bd. 14. — [54] POHL, Arch. internat. de Pharmacod. et de Thér., vol. 7, fasc. 1/2. — [55] BASHFORD, ebd., vol. 8, fasc. 1/2. — [56] MARKL, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 39. — [57] VOLK & LIPSCHÜTZ, Centralbl. f. Bakt. u. Paras., 1093, Bd. 34. — [58] CESARIS-DEMEL, Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. 21. — [59] CZECZOWICZKA, Ztschr. f. Heilk., 1903, H. 7. — [60] STRENG, Acta soc. scientiarum Fennicae, t. 30. — [61] GULDBERG-WAAGE, Études sur les affinités chimiques, Christiania, 1867 (zit. nach VAN T'HOFF, Vorlesungen). — [62] VAN T'HOFF, Vorles. üb. theoret. u. phys. Chemie, Bd. 1, S. 98. — [62a] HAMBURGER, Osmot. Druck u. Ionenlehre i. d. Medizin, Bd. 3. — [63] NERNST, Ztschr. f. Elektrochemie, 1904, Bd. 10, Nr. 22 (zit. nach MICHAELIS, die Bindungsges. etc.). — [63a] E. P. PICK & J. SCHWONER, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie, 1. Bd. und Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 40. — v. DUNGERN, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 8/9. — MORGENROTH, Zeitschr. f. Hyg., 1904, Bd. 48, H. 2. — [64] L. MICHAELIS, Die Bindungsgesetze von Toxin u. Antitoxin, Berlin, 1905. — [65] NERNST, Diskussion i. Vortr. d. deutsch. Bunsengesellsch. (ref. Bioch. Centralbl., Bd. 3). — [66] H. SACHS, Berl. klin. Wochenschr., 1904, Bd. 1. — [67] L. MICHAELIS, Deutsche med. Wochenschr., Nr. 42. — [68] BREDIG, Diskussion i. Vortr. d. deutsch. Bunsenges. (ref. bioch. Centralbl., Bd. 3, H. 9/10). — [69] BILTZ, MUCH & SIEBERT, Behrings Beitr. z. exp. Ther. (vgl. ZANGGER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34). — [70] METSCHNIKOFF, Immunität bei Infektionskrankh., Jena, 1902, S. 59 ff. — [71] LODE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 3.

Hämagglutination:

[72] EHRLICH, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 12. — [73] KRAUS & LUDWIG, Wiener klin. Wochenschr., 1902, Nr. 5. — [75] PEARCE & WINNE, Amer. Journ. of the Medicial Sciences, 1904, Oct.

Spezieller Teil:

[76] KUTSCHER & KONRICH, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 48, H. 2. — [77] OTTO, Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34 (1. Abt. Orig.). — [78] CAMINITI, Rif. med., 1904, No. 40 (ref. i. bioch. Centralbl., Bd. 3, H. 11). — [79] BAJARDI, Ann. d'Ig. Sperim., N. ser., 1901, vol. 11, fasc. 3 (ref. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31 [Referate]). — [80] KAYSER, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 40. — [81] FRÄNKEL & BAUMANN, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 20. — [82] LUBERAN, Centralbl. f. Bakt., 1901, Nr. 30. — [83] MASI, Giorn. d. R. Soc. Ital. d'Igiene anno 24, 1902, no. 4. — [84] BRUCK, Ztschr. f. Hyg., Bd. 46 u. 48. — [85] KRAUS, Ctbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, Nr. 6. — [85a] KRAUS & PŘIBRAM, Wien. klin. Woch., 1905, Nr. 39. — [86] CALAMIDA, ebd., I. Abt., 1904, Bd. 35, Nr. 5. — [87] DREYER & JEX BLAKE, Lancet, 1904. — [88] JORDAN, Journ. of Med. Research, vol. 10, no. 1, p. 31—41. — [89] WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1896, Bd. 22. — [90] DURANTE, Pediatria, anno 10, no. 10. — [91] KAYSER, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 42. — [92] CHARLTON, Journ. of Med. Research, vol. 8, no. 2. — [93] MORI, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1905, Bd. 38, H. 2. — [94] WILLIAMSON, Transact. of the Chicago Path. Soc., 1904, vol. 6 (zit. n. Bioch. Centralbl., Bd. 3, H. 1). — [95] CASTELLANI, Lancet, 1902, 15. Febr. — [96] FINIZIO, La Pediatria, anno 10, no. 7. — [97] PFAUNDLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 113. — [98] CASAGRANDI, Ann. d'Ig. sperim., vol. 12, fasc. 4. — [99] RAYBAUD, C. r. de la Soc. de Biol., No. 32 et 54 (ref. i. bioch. Centralbl., Bd. 1, Nr. 4). — [100] URIARTE, ebd., No. 57. — [101] CASAGRANDI, Bull. de la Soc. Lancisiana degli Osp. di Roma, 1902, t. 22, fasc. 2 (ref. i. bioch. Centralbl., Bd. 1, Nr. 5). — [102] MONTELLI, Ann. d'Ig. sperim., 1901, vol. 11, fasc. 4. — [103] CENTANNI, Atti dell' Accad. delle scienze med. e nat. di Ferrara, vol. 76, 1/2. — [104] RYMOWITSCH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32. — [105] PANE, Gaz. degli Osped., anno 22, no. 144. — [106] MEYER, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 40. — [107] BOXER, Vortrag gehalten auf d. 77. Naturforscherversammlung. — [107a] SCHWONER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Orig. Bd. 35, Nr. 5. — [108] COLLINA, La Clin. med. Ital., 1902, anno 41, no. 11. — [109] PRAUSSNITZ, Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 19. — [110] RAYBAUD & HAWTHORN, C. r. de la Soc. de Biol., 1903, No. 55. — [111] GRAWITZ, Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 30/31. — [112] KÖLNER, Dtsch. Arch. f. klin. Med., 1898, Bd. 60, H. 2/3. — [113] LENHARTZ, Nothnagels Handbuch, I. Abt., 1903, Bd. 3, T. 4. — [113a] ARALLANI, Gazz. degli osped., 1905. — [114] FRANK, Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg.

Path. u. path. Anat., 1902, Bd. 8. — [115] Arneth, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 12. — [116] Wunschheim, Münch. med. Wochenschrift, 1903, Bd. 26. — [117] Ehrlich & Lazarus, Nothnagels Handbuch »Die Anämie«. — [118] H. Sachs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34. — [119] v. Limbeck, Prager med. Wochenschr., 1890, Nr. 28 29. — [120] Chanel, Thèse de Lyon, 1880 (zit. nach Hamburger, Osm. Dr.). — [121] Maragliano, Ztschr. f. klin. Med., 1892. — [122] Jakuschewitsch, Wratschebnaja Gaz., 1903, No. 17 (ref. i. bioch. Centralbl., Bd. 2, Nr. 6.

Abgeschlossen im April 1905.

VIII.

Die Amöbendysenterie.

Von

Professor Dr. Kartulis,

Alexandria.

Mit 1 Tafel und 12 Figuren im Text.

I. Krankheitsbegriff und Historisches.

Die Amöbendysenterie ist ein Krankheitsbegriff der neuen Zeit. Bis vor wenigen Jahren noch fasste man unter dem gemeinsamen Begriffe der »Dysenterie« oder »Ruhr« immer mehrere verschiedene Komplexe von Erkrankungserscheinungen zusammen, welche sich klinisch durch quantitativ geringfügige, aber sehr häufige, von Leibschmerzen und Stuhldrang begleitete, blutig-schleimige Ausleerungen, und nach dem anatomisch-pathologischen Bilde, durch katarrhalische Entzündung, Diphtherie, Krupp oder Verschwärung der Dickdarmschleimhaut kennzeichneten. Nach der örtlichen und zeitlichen Verbreitung der Krankheit war man allmählich übereingekommen, die Dysenterie in verschiedene klinische Formen einzuteilen, und zwar in epidemische, endemische (tropische) und sporadische Dysenterie; andererseits unterschied man nach dem pathologisch-anatomischen Bilde katarrhalische, diphtheritische, ulcerative u. s. w. Dysenterie.

Gemäß der Verschiedenartigkeit der Ruhr, sowohl nach dem klinischen Verlauf wie nach dem pathologisch-anatomischen Befunde, wurden auch verschiedene ursächliche Momente angenommen; man hat die Wandelbarkeit der Symptome und der pathologisch-anatomischen Veränderungen auf verschiedene mechanische, chemische und parasitäre Noxen zurückzuführen gesucht, ohne indes die Dysenteriefrage weiter zu fördern, oder die verschiedenen Ruhrformen in jedem Falle scharf voneinander unterscheiden zu können. Mit dem Vorschreiten in der bakteriologischen Forschung und nach der Entdeckung von spezifischen Krankheitserregern bei anderen Infektionserregern, gewann auch die parasitäre Theorie für die Aetiologie der Dysenterie an wissenschaftlichen Grundlagen.

Schon lange vor den Kochschen[12] Entdeckungen forschte man nach dem Dysenterieerreger. Der erste, der darüber berichtet hat, ist von Basch[1], der den Kaiser Maximilian als Leibarzt nach Mexiko begleitet hat. In seiner Arbeit (1869) über die mexikanische Dysenterie

beschreibt er »Pilzfäden«, die in den Lymphsinus der Mucosa und in den Venen der Submucosa des Dickdarmes gefunden worden sind. Sodann beschrieb Rajewsky[2] (1875) Kolonien von Mikrokokken und Bakterien in dem körnig veränderten Gewebe des Dickdarmes, namentlich in den Saftkanälchen der Submucosa. Zur gleichen Zeit etwa erfolgte die Mitteilung von Loesch[3] über das Vorkommen von »Amöben« im menschlichen Darmkanale bei einem Falle von Dysenterie in St. Petersburg. — Allein, nach unserer gegenwärtigen Kenntnis über diesen Parasit, ist es unmöglich, zu bestimmen, ob die Loesch'schen Amöben identisch mit den echten Dysenterieamöben seien oder nicht. Loeschs Patient, ein Bauer, litt seit längerer Zeit an profuser Diarrhöe; in den Schleimklümpchen der Stühle fanden sich monatelang Amöben. Die Zahl der gefundenen Amöben war enorm — 150—160 in einem Gesichtsfeld bei 500facher Vergrößerung. Als der Tod des Kranken erfolgte (nach Pleuritis und käsiger Pneumonie), ergab die Obduktion »im unteren Drittel des Ileums und im oberen Teil des Kolons frische diphtheritische Schorfe und frische Schleimhautgeschwüre«, im übrigen Kolon in Verheilung begriffene Geschwüre und eine Anzahl von Schleimcysten. Die Amöben waren einige Zeit vor dem Tode aus den Fäces verschwunden. Loesch glaubte übrigens nicht, dass die Amöben die Erreger der Krankheit wären, er nimmt vielmehr an, dass sie die Darmentzündung durch den von ihnen beständig ausgeübten mechanischen Reiz unterhielten und durch ihre unausgesetzten Bewegungen nicht in Heilung kommen ließen.

Mitteilungen über das Vorkommen von Amöben im menschlichen Darme in Darmgeschwüren, sowie bei anderen pathologischen Prozessen, übrigens stammen schon aus viel früherer Zeit; die erste hierher gehörige Beobachtung wurde von Lambl[4] 1859 bei einem an Enteritis verstorbenen Kinde gemacht. Er beschrieb die gefundenen Parasiten als »amöbenartige« Tierchen von 4,6—6,2 μ im Durchmesser. Außerdem fand er »Difflugien« und »Ascellen« von 10—16 μ im Durchmesser. Befunde von Darmamöben bei Cholera und anderen Darmkrankheiten wurden 1870—1871 von Lewis[5] und Cunningham[6] und 1875 von Cunningham[6b] gemacht. Ueber analoge Befunde bei verschiedenen phathologischen Zuständen des Darmes und auch bei Gesunden berichteten später auch Grassi[7a], Normand[8] und Perroncito[9] und bei chronischer Enteritis der Aegypter, Verfasser[10a]. Keiner dieser Forscher hat jedoch die Amöben im Gewebe des Darmes selbst gesehen oder auch nur gesucht. Robert Koch[12] war der erste, der 1883 diese Parasiten bei mehreren Dysenteriefällen in Aegypten und Indien in charakteristischer Lagerung in den tieferen Partien der Darmwandung konstatierte und damit ihre ätiologische Rolle zur Dysenterie zum erstenmal auf eine sichere Basis stellte. Bald darauf gelang es dem Verfasser[10b], in den frischen Ausleerungen von 150 Dysenteriefällen die Amöben im lebenden Zustande zu sehen und die grundlegenden Kochschen Befunde im Gewebe der Darmwand bei zwölf anderen Fällen zu bestätigen; andererseits ergaben Kontrolluntersuchungen, daß diese Parasiten bei anderen Darmerkrankungen, sowohl in den Fäces als auch in der Darmwand ganz fehlten. Auf Grund dieser konstanten Befunde bei echter Dysenterie glaubte schon damals Verfasser berechtigt zu sein, die Amöben als Ursache der tropischen Dysenterie anzusprechen. Alsdann mehren sich Berichte über diesen Gegenstand, die teils die Ansichten vom Verfasser bestätigen, teils auch bekämpfen. Hlava[12] in Prag, früher

Anhänger der bazillären Theorie, veröffentlichte (1887) 60 Fälle von Ruhr, bei welchen er in den Ausleerungen Amöben fand, die mit den vom Verfasser beschriebenen vollständig übereinstimmten. Vor allem aber gewährten die seitens Verfassers[10c u. d] erhobenen Befunde von lebenden Amöben im Eiter und in den Wandungen der postdysenterischen Leberabscesse für die ätiologische Bedeutung dieser Parasiten bei der Dysenterie eine wesentliche neue Stütze.

Councilman & Lafleur[13] bestätigten auf Grund genauer Untersuchung von Dysenteriefällen das Vorhandensein der Dysenterieamöben in den Ausleerungen und in den erkrankten Partien des Dickdarmes, sowie im Eiter und in der Wandung der postdysenterischen Leber- und Lungenabscesse. Osler[14], Lafleur[15], Simon[16], Lutz[17], Dock[18], Musser[19], Stengel[20], Eichberg[21], Fenoglio[22] u. a. bringen weitere positive Befunde aus Nord- und Südamerika bzw. aus Italien, Cohen[23] und Nasse[24] aus Oesterreich und Deutschland. Zu der gleichen Schlussfolgerung kamen gleichfalls Kovács[25] (Dysenteriefälle aus Batavia bzw. Kalkutta) und Kruse & Pasquale[26] (ausführliche Untersuchungen über die ägyptische Dysenterie).

Andererseits fand die Amöbentheorie bei einer Reihe von Forschern insonderheit heftigen Widerspruch. — Grassi[7b], welcher, wie erwähnt, die Amöben nicht nur bei verschiedenen Krankheiten, sondern auch bei Gesunden gefunden hat, leugnet entschieden, wie übrigens auch Cunningham[6b], dass sie die Ursache der Dysenterie sein können. Merkwürdigerweise trat auch Loesch, wenn auch indirekt, durch seinen Schüler Massiutin[27] als Gegner der Amöbentheorie auf. Bei sechs Fällen, von welchen einer an chronischer Dysenterie, zwei an chronischem, einer an akutem Darmkatarrh und einer an Typhus litten, beobachtete Massiutin Amöben. Dagegen gelang es ihm nicht, sie in einem Falle von akutem Dickdarmkatarrh mit blutigem Stuhle nachzuweisen, woraus er schloß, dass die Amöben wohl Darmreizung hervorrufen können, es aber dahingestellt sein lässt, ob sie die spezifischen Erreger einer besonderen Darmkrankheit werden können. Schuberg[28] unterwarf die bis dahin (1893) gemachten Veröffentlichungen über diesen Gegenstand einer ausführlichen Besprechung und kam zu der Schlussfolgerung, dass die bis dahin veröffentlichten Versuche nicht einwandfrei genug seien, als dass man es wagen dürfte, auch nur ein vorläufiges Urteil in bejahendem Sinne darauf zu gründen, und dass es unangebracht wäre, mit Bestimmtheit zu behaupten, dass die parasitischen Amöben des Menschen verschiedenen Arten angehören, oder gar eine derselben als »Amoeba dysenterica« zu bezeichnen.

Celli & Fiocca[29] (1895) und später Celli[30] allein (1896) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen über die Biologie der Amöben und über die Aetiologie des Dysenterie zu der Anschauung, dass die Amöben überhaupt in keinem ätiologischen Zusammenhange mit der Dysenterie stehen, sondern dass ein von Celli isolierter Bacillus die wahre Ursache dieser Krankheit sei.

Man sieht sofort aus diesen gegen die Amöbentheorie ins Feld geführten Ausführungen, dass unter dem Namen Dysenterie seitens verschiedener Forscher durchaus kein einheitlicher Prozess verstanden wurde, während die ätiologische Bedeutung der Amöben natürlich nur für eine bestimmte charakterisierte Form der Dysenterie (die tropische endemische oder »Amöbendysenterie«) besteht; andererseits mag es vorgekommen sein, dass selbst Zoologen von Fach die verschieden-

artigen Amöben mit der Dysenterieamöbe fälschlich zusammengeworfen haben.

Eine differentialdiagnostisch verwertbare Charakteristik für die spezifisch pathogenen Dysenterieamöben — im Gegensatz zu äußerlich ähnlichen Formen — war erst durch den positiven Ausfall des Tierexperimentes gegeben (intrarektale Einspritzung bei Katzen); die Uebertragung der Dysenterie gelang auf diese Weise nicht nur mittels dysenterischem Stuhlgang, sondern auch bei Verwendung von amöbenhaltigem aber bakterienfreiem Leberabscesseiter, — das Experimentum crucis für die ausschließliche ätiologische Bedeutung der Dysenterieamöbe. Einschlägige Beiträge hierzu haben geliefert KRUSE und PASQUALE[26], KOVÁCS[25], MANNER[31], QUINCKE und ROOS[32], SORGO[31], ROEMER[35], HARRIS[36a] u. a., in der neuesten Zeit besonders JÜRGENS und SCHAUDINN. Andererseits haben die Veröffentlichungen von BOAS[39], FLEXNER[40], GROSS[41], JÄGER[42], DEYKE[43], u. a. zur weiteren Klärung der Dysenteriefrage beigetragen. Ferner ist durch die Entdeckung des Erregers der bazillären Dysenterie von SHIGA[44] in Japan (1898), von KRUSE[45] in Deutschland (1900), von FLEXNER[40b] in Manilla (1900) die Dysenterie vorläufig in zwei große Gruppen, in die Amöbendysenterie (die tropische) und in die bazilläre Dysenterie (die epidemische) streng gesondert, und damit eo ipso das Fehlen der Amöben bei der bazillären Form der Dysenterie hinreichend erklärt.

II. Aetiologie.

Epidemiologische Verhältnisse.

a) Aeltere Nachrichten über Dysenterie.

Schon in den alten Schriften der ägyptischen und indischen Medezin trifft man das Bild der Dysenterie. Ob im Papyrus EBERS[47], unter dem Namen Aaa die Dysenterie gemeint war, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten, jedoch der in den sanskritischen Schriften[48] beschriebenen Krankheit »Atisar« entspricht vollkommen das dysenterische Krankheitsbild. Die Verbreitung der Krankheit und die richtige Beschreibung des akuten Stadiums »Ama-apuka« und des chronischen »Pakitsar«, passen genau auf die Amöbendysenterie. Auch in den Schriften des griechischen Altertums war die Krankheit bekannt. Ob es sich bei allen Fällen um die Amöbenform gehandelt hat, ist unmöglich zu sagen. Die zuerst von HERODOT[49] als Kriegsseuche erwähnte »*Δυσεντερια*« muss wohl der epidemischen Form angehört haben. »*ἐπι λαβών δὲ λιμὸς τὸν στρατόν καὶ δυσεντερὶη καθ ὁδὸν ἔφθειρε*; dagegen ist in dem von dem Altmeister HIPPOKRATES[50] geschilderten Krankheitsbilde mit Sicherheit die tropische Amöbendysenterie wiederzuerkennen: »*νοσεῖ δὲ τὸ ἔντερον καὶ ξίεται καὶ ἑλκοῦται, γὶνεται δὲ αὔτη ἡ νοῦσος ὥς μακρὶ καὶ πολίπονος και θανατώδης, καὶ ἡν μὲν ετι τοῦ σώματος ἰσχΐοντος θεραπεὺηται, ἐλπίς διαφυγεῖν, ἣν δε ἤδη ἐκτετηκότος καὶ τῆς κοιλίης πανταπασιν ἑλκου μένης ζωῆς οὐδεμία ἐλπις*«. »Es erkrankt der Darm, schürft ab und verschwärt; die Krankheit dauert lange, ist qualvoll und tödlich. Und wenn Pflege dem noch kräftigen Körper zu teil wird, ist Hoffnung durchzukommen; ist er aber schwach und der Darm ganz verschwärt, dann ist keine Hoffnung auf Erhaltung des Lebens.« Aus den späteren Autoren des griechischen und römischen Altertums wurden

zwar Unterschiede zwischen »Lienteria, Dysenteria und Tenesmus« gemacht, jedoch handelt es sich oft um ein und dieselbe Krankheit in ihren besonderen Erscheinungen (vgl. Gal. XVIII A. 6). Seither, bis zu der neuesten Zeit, wird die Krankheit als Dysenterie genannt und spielt in der mittelalterlichen Litteratur als Volks-Kriegsseuche eine Rolle.

b) Geographische Verbreitung.

Die Heimat der Amöbendysenterie liegt in den Tropen[51]; jedoch herrscht sie in gleicher Weise, wenn auch in der Regel nicht in so ausgedehnter Verbreitung, in subtropischen und gemäßigten Klimaten. Als Hauptherde der Krankheit gelten Afrika und Ostasien. Genaue vergleichende Berichte über die Verbreitung der Amöbendysenterie in den heißen Klimaten existieren nicht; obwohl es sicher erscheint, dass sie überall in den Tropen vorkommt, fehlen vorderhand noch aus vielen Gegenden die wissenschaftlichen Beweise der Amöbennatur der Krankheit. Aus den vorliegenden Berichten aber geht mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, dass es sich in den endemischen Herden der warmen und gemäßigten Zonen überall nur um die »tropische« oder Amöbendysenterie handelt. Man findet solche Herde in der europäischen Türkei, in Kleinasien, in Griechenland und auf der türkisch-griechischen Inselkette, in Rumänien, im südlichen Italien und Südfrankreich, sporadisch auch in kälteren Klimaten, wie in Böhmen, Deutschland und im europäischen Russland. Nur aus Großbritannien, Skandinavien, Spanien und Portugal sind bis jetzt keine Fälle von Amöbendysenterie berichtet worden.

Aus früheren Veröffentlichungen wissen wir, dass überhaupt die Dysenterie eine epidemische und eine endemische Verbreitung aufweist. Indessen besitzen diese Bezeichnungen gegenwärtig keine Existenzberechtigung mehr, da auch die »epidemische« (d. h. bazilläre) Dysenterie in vielen Gegenden Deutschlands, Frankreichs, Skandinaviens, Japans u. a. O. eine endemische Ausbreitung aufweist, während die Amöbendysenterie nicht nur in den Tropen, sondern auch in gemäßigten und kalten Weltgegenden (Böhmen, Ostpreußen) als Epidemie auftreten kann. Aus ähnlichen Gründen ist auch der Name der tropischen Ruhr für die Amöbenform nicht ganz gerechtfertigt, da sie analog wie z. B. die Cholera zwar aus den Tropen stammt, aber auch in den kalten Gegenden vorkommt.

Auf Afrika herrscht die Amöbendysenterie in endemischen Herden in allen Küstenländern des Nordens, insbesondere über das ganze Küstengebiet von Algier, Marokko, Tunis, Tripolis und Aegypten. In Aegypten tritt die Dysenterie im Delta häufiger und in schwereren Formen auf als in Mittel- und Oberägypten; jedoch weiter südwärts im Sudan und im Gebiete der großen Seen nimmt sie an Heftigkeit zu. In Westafrika trifft man ähnliche Verhältnisse der Verbreitung der Krankheit wie in Nordafrika; es sind namentlich Senegal, Sierra Leone, Oberguinea samt der Gold- und Sklavenküste und bis zu den an der Mündung des Niger liegenden Ländern, die von der Krankheit heimgesucht werden. Von Gaboun und Kamerun bis zum Kap Lopez, in Guinea, der Kongoküste bis stromaufwärts soll die Krankheit seltener vorkommen. In Ostafrika nebst den zugehörigen Inseln herrscht die Krankheit gleichfalls in endemischer Form. Was das asiatische Festland anbetrifft, so sind hier zwei Hauptherde der Amöbendysenterie zu

verzeichnen, und zwar das Küstengebiet von Arabien nebst rotem Meer, Golf von Aden und persischem Meerbusen einerseits und Indien und Ostasien andererseits. Sowohl in Nordindien als auch in Hinterindien und auf den Inseln des indischen Archipels tritt die Krankheit in großer Heftigkeit auf. In Cochinchina, Anam und Tonkin herrscht sie gleichfalls in endemischer Form. An den Küsten von China, in Sonderheit in Hongkong, Amoy und Shanghai gelten ähnliche Verhältnisse.

Auf dem Japanischen Inselreiche ist das Vorkommen von der Amöbendysenterie selten.

Von dem Bestehen der Krankheit auf den Australischen Inseln sind wir vorläufig wenig unterrichtet. Ueber Süd- und Zentralamerika wissen wir aus älteren Mitteilungen, dass überall des südamerikanischen Festbodens die Krankheit sehr heftig auftrete; sichere Nachrichten besitzen wir jedoch in bezug auf die Amöbennatur der Krankheit bis jetzt nur aus Brasilien und Mexiko. Auf nordamerikanischem Boden bieten Nord- und Südcarolina und Galveston endemische Herde von der Krankheit. Sporadisch tritt die Amöbendysenterie jedoch auch sonst in den Vereinigten Staaten (New-York und Baltimore) auf.

c) Klimatische und jahreszeitliche Verhältnisse.

Der Charakter der Amöbendysenterie ist vornehmlich, wie erwähnt, ein endemischer. Sie herrscht in bestimmten Ortschaften das ganze Jahr durch und greift um sich in Sonderheit in der heißen Jahreszeit und unter ungünstigen räumlichen und zeitlichen Bedingungen. Wie andere Infektionskrankheiten mit ähnlicher Uebertragung des Ansteckungsstoffes, z. B. Typhus, die bazilläre Ruhr u. a., kann auch die Amöbendysenterie, namentlich bei Menschenanhäufungen, Kriegszügen u. s. w., einen epidemischen Charakter annehmen, wie z. B. im napoleonischen Feldzuge nach Aegypten, welcher von 56475 Mann 2468 Opfer an Ruhr und nur 1689 an Pest gefordert hat.

Die Pilgerschaft von Mekka mit ihren ungünstigen klimatischen und hygienischen Verhältnissen bietet ein klassisches Beispiel zu dem epidemischen Auftreten der Amöbendysenterie. Bekanntlich stammt der größte Teil der Pilger aus Gegenden, in welchen die Amöbendysenterie heimisch ist; es ist daher nicht zu verwundern, daß die Dysenterie häufig durch infizierte Pilger nach dem Hedjaz verschleppt wird, und dass auch in Mekka selbst viele Sterbefälle an Dysenterie vorkommen. Andererseits erfolgt das epidemische Auftreten der Krankheit auch mit Vorliebe in der Zeit der Rückkehr der Pilger nach den Quarantänstationen des roten Meeres. Frühere Beobachter glaubten, dass es sich hierbei um eine eigene Darmerkrankung (»Pilgerdiarrhöe«) handele[10e]. Ohne diese Frage schon endgültig entscheiden zu wollen, lässt sich doch jetzt schon soviel sagen, dass nach den durch den Präsidenten des internationalen Gesundheitsrates in Aegypten, Herrn Dr. Ruffer und unter seiner Leitung in den letzten Jahren angestellten Untersuchungen die echte Amöbendysenterie unter den Pilgern häufig vorkommt (s. L'étiologie de la dysenterie des pèlerins. Rapport par le Dr. Zirolia, Bulletin Quarantenaire, 9 Juni 1904, Alexandrie).

Bezüglich der klimatischen, jahreszeitlichen Temperatur-, Luft- und Bodenfeuchtigkeitseinflüsse auf die Krankheit liegen die Verhältnisse im allgemeinen ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten mit gleichem

Ansteckungsmodus. Am häufigsten erfolgen die meisten Erkrankungsfälle in den heißen Klimaten im Spätsommer und im Herbste. In Ostindien z. B. kamen im Jahre 1878 die meisten Erkrankungsfälle bei den europäischen Truppen im September (314) und die wenigsten im März (186) vor. Im Jahre 1891 entfielen in Bengal, Madras und Bombay die meisten Krankheitsfälle auf das letzte Vierteljahr, die wenigsten auf das erste. Aehnliche Verhältnisse herrschen nach den statistischen Berichten in Senegal und Aegypten.

d) Statistisches.

Eine genaue Statistik über Morbidität und Mortalität der Amöbendysenterie ist vorläufig verfrüht, zumal es noch in vielen Ländern üblich ist einerseits die Dysenterie mit anderen Darmkrankheiten zu identifizieren und andererseits Todesfälle infolge von Komplikationen der Dysenterie nicht mehr unter der Rubrik der Dysenterie anzuführen. Indessen werden ein paar Zahlen hier genügen, um die noch enorme Sterblichkeit an Dysenterie in den heißen Ländern zu zeigen. In Aegypten z. B. wird die Sterblichkeit an Ruhr nur von derjenigen durch Darmerkrankungen der Kinder und durch Tuberkulose, und in Indien wird sie nur von derjenigen an »Fiebern« übertroffen.

In Aegypten gab es im Jahre 1886 bei einer Bevölkerung (von den größeren Städten des Deltas) von 156146 Einwohnern 73773 Sterbefälle, wovon 5181 der Dysenterie erlegen sind. Unter 182 Millionen Einwohnern Indiens starben im Jahre 1878 $2^1/_4$ auf 1000 an Ruhr und Diarrhöe. Auch in anderen tropischen und subtropischen Ländern ist die Sterblichkeit an Ruhr eine sehr große, obwohl in den letzten Jahren wenigstens bei Europäern eine Abnahme hieran wahrzunehmen ist.

e) Uebertragung.

Die genaueren Verhältnisse der Uebertragungsweise der Amöbendysenterie auf den Menschen sind vorderhand auf Vermutungen angewiesen. Durch die tägliche Erfahrung wissen wir jedoch, daß das Wasser und die mit diesem in Zusammenhang kommenden Nahrungsmittel eine große Rolle als Träger der Infektion spielen.

Dass übrigens auch Fliegen und andere Insekten die Infektion durch Uebertragung der Krankheitskeime vermitteln können, lässt sich leicht begreifen. Dafür sprechen Erkrankungsfälle von Personen, bei welchen die Aufnahme infizierten Wassers oder verdächtiger Nahrungsmittel ausgeschlossen werden kann.

III. Allgemeines über parasitäre Amöben.

Als Amöbe (Ἀμοιβὰς = was Form oder Gestalt ändert) verstehen wir einen protozoären Organismus aus der Klasse der Rhizopoden (Sarcodina) — vgl. Bd. I, S. 895. — Der Körper einer Amöbe besteht aus zwei Schichten von flüssiger Beschaffenheit; einer dunkleren, inneren (Entoplasma), welche reich an Körnchen ist, und einer helleren, äußeren (Ektoplasma), die körnchenfrei ist und glasartig aussieht. Der Kern sitzt stets im Entoplasma und besitzt mehrere Kernkörperchen. Viele Amöben besitzen noch eine oder mehrere pulsierende Vakuolen; doch können diese auch vollständig fehlen. Die

Fortbewegung der Amöben geschieht durch Ausstreckung von feineren oder gröberen Fortsätzen (Pseudopodien).

Unter den parasitären Amöben giebt es verschiedene scharf gegeneinander abgegrenzte Arten. Von diesen interessieren uns hier diejenigen, die bei dem Menschen schmarotzen, insonderheit die der pathogenen Amöben.

Einige von den nicht pathogenen Arten sind, rein nach ihrem morphologischen Verhalten betrachtet, Dysenterieamöben so ähnlich, dass sie vielfach mit diesen verwechselt wurden. Zunächst kommen hier in Betracht natürlich die unschuldigen Darmamöben, die von LOESCH[3], CASAGRANDI, BARBAGALLO - RUPISARDI[52a und b], KRUSE & PASQUALE[26], SCHUBERG[28], QUINKE[32], ROOS[32] u. a. beobachtet wurden, und in der letzten Zeit insbesondere die Entamoeba coli Loesch eingehender studiert wurde. Von anderen parasitären Amöben, z. B. der Amoeba urogenitalis Baelz[53] (auch von JÜRGENS[54], Verf.[10 f.] und POSNER[55] gesehen), der Amoeba buccalis (STERNBERG[56]) wissen wir zur Zeit, wegen ihres seltenen Vorkommens, nur wenig.

Ob zu letzterer Art auch die von PROWAZEK[57] und LÖWENTHAL[58] gefundene Entamoeba buccalis gehört, wird die Zukunft zeigen. Diese Amöbe ist in hohlen Zähnen bzw. im Mundsekret eines an Karzinom der Mundbasis leidenden Patienten gefunden, steht nach LÖWENTHAL zwischen Entamoeba coli und Entamoeba histolytica dysenteriae, jedoch unterscheidet sie sich von beiden Formen.

Wie die Dysenterieamöbe besitzt sie auch ein stark lichtbrechendes, von Entoplasma deutlich abgrenzendes Ektoplasma. Der Kern der Entamoeba buccalis ist deutlich sichtbar und mit starker dicker Membran versehen. Das gleiche Verhalten zeigt die Entamoeba coli, während die Entamoeba histolytica dysenteriae keine Kernmembran besitzt. Ebenfalls unterscheidet sich die Entamoeba buccalis in der Fortpflanzung von diesen beiden Amöben, mit denen sie allerdings auch wieder manches gemeinsam hat.

Die Entamoeba buccalis besitzt ferner, nach LÖWENTHAL, »einen Kern mit einem Binnenkörper, der häufig in mehrere Teile geteilt sein kann; der Binnenkörper färbt sich nach der GIEMSAschen Methode rotviolett; die äußeren Zonen des Kernes färben sich regelmäßig rein blau. Brutbild wie bei der Entamoeba coli ist nicht bekannt. Es findet einfache Zweiteilung statt, und zwar in eigentümlicher Weise dadurch, dass der Binnenkörper sich zunächst indirekt teilt. Es bildet sich darin — der Kern bleibt als Ganzes erhalten — eine Aequatorialplatte und eine Spindel. Nachdem die Aequatorialplatte sich in die Seitenplatten geteilt hat, teilt sich der ganze Kern.

Außerdem kommt eine zweite Art der Kernteilung vor, die vielleicht mehr eine vegetative ist. Der Binnenkörper bleibt ziemlich lange erhalten, und der Kern schnürt sich von außen her durch. Es ist dies eine mehr direkte Kernteilung.

Nun ist aber hier noch ein dritter Vorgang am Kerne zu beobachten, den diese Amöbe mit der Entamoeba histolytica teilt. Es können nämlich aus dem Kern, und zwar aus der blaugefärbten, allgemein als Nichtchromatin angesehenen Substanz, also aus der Peripherie, Partikelchen sich ablösen, in das Protoplasma treten und sich hier am Rande ansammeln. Es ist wahrscheinlich, dass sich daraus, ähnlich wie bei der Entamoeba histolytica, die Dauerform bildet. Diese Chromatinpartikelchen sind die sogenannten Chromatidien . . .«

In den Gewebsstücken wurde die Amöbe nicht gefunden und steht demnach in keinem ätiologischen Zusammenhange mit dem eigentlichen Krankheitsprozesse.

Bevor wir zu unserer Entamoeba histolytica dysenteriae übergehen, sei es hier gestattet, noch bei der Entamoeba coli Loesch zu verweilen, weil dieser Parasit bis jetzt mit dieser verwechselt wurde und deshalb zu irrtümlichen Schlussfolgerungen Anlass gegeben hat.

Die Entamoeba coli Loesch (emend. SCHAUDINN) bis 35 μ Durchmesser, »Leibessubstanz von ziemlich flüssiger und grobkörniger Beschaffenheit, bildet gewöhnlich nur einen oder einige wenige stumpfe und breite Fortsätze, die rasch entstehen, nicht selten aber auch sehr rasch wieder eingezogen werden und dem rundlichen Körper bald eine ovale, bald birnförmige, oder selbst unregelmäßige Form geben. Im Innern erkennt man, von den Körnchen und Nahrungsstoffen abgesehen, einen blassen runden Kern und mehrere Vakuolen von bisweilen unregelmäßiger Gestalt und wechselnder Größe (LOESCH)[61].« Die Amoeba coli ist später genauer von CASAGRANDI und BARBAGALLO studiert. Sie kommt, wie erwähnt, auch bei Gesunden vor. SCHAUDINN[38] fand sie bei Gesunden in der Hälfte von 68 untersuchten Fällen in Ostpreußen, in Berlin in 20 % und im österreichischen Küstenland in 50 % sämtlicher untersuchter Personen. In Aegypten hingegen ist diese Amöbe sehr selten. Ein charakteristisches Merkmal für diese Amöbe liegt darin, dass während der Ruhe nicht eine Sonderung von Ektoplasma und Entoplasma besteht, und daß nur bei der Bewegung durch die vorquellenden hyalinen Pseudopodien eine Sonderung von dem körnigen Plasma eintritt.

Nach SCHAUDINNS[38] Untersuchungen »ist der Kern bläschenförmig, in der Ruhe kugelig, mit derber Kernmembran. Im Centrum liegen bei den meisten vegetativen Stadien eine oder mehrere aus Plastin und Chromatin gebildete kleine Kernkörperchen, während das Chromatin in Gestalt feiner Körnchen durch das die Kernhöhle dicht erfüllende achromatische Netzwerk (Alveolarsystem) verteilt ist und besonders an der Kernmembran dichter gehäuft erscheint; von diesem Zustande führen allerlei Uebergangsstadien zu zahlreichen anderen Konfigurationen. — Die Kernvermehrung erfolgt 1. durch einfache Teilung und 2. durch Schizogonie oder Brutbildung von acht Tochtertieren. Bei der einfachen Teilung schnürt sich zuerst der Kern hantelförmig ein und teilt sich amitotisch, dann folgt die ganze Zelle nach dem Auseinanderdrücken der Tochterkerne. Bei der Schizogonie gehen kompliziertere Kernveränderungen voraus, die zu einer multiplen Kernteilung führen. Und zwar entstehen normalerweise stets acht Kerne. Der Kern vergrößert sich durch Flüssigkeitsaufnahme; der Weichkörper erledigt sich aller Fremdkörper und stellt seine Bewegungen ein. Im Kerne sondert sich die färbbare Kernsubstanz an der Peripherie in acht größere Anhäufungen, die nach Auslösung der Kernmembran im Plasma als Tochterkerne verteilt werden. Gleich darauf zerfällt der Weichkörper, entsprechend der Zahl der Kerne, in acht kleine Amöben, die nach allen Seiten auseinander kriechen«. — Die Cystenbildung erfolgt dadurch, »dass die einkernige Amöbe sich kugelig oder oval abrundet, hierbei alle Fremdkörper und viele Flüssigkeit abgiebt und sich stark kontrahiert. Zugleich wird auf der Oberfläche eine äußerst zarte und schwach lichtbrechende, aber ziemlich dicke Gallertschicht abgeschieden. Hierauf teilt sich der Kern, nachdem er seine Struktur verändert hat, durch eine primitive Mitose in zwei gleiche Tochterkerne, die nach entgegengesetzten

Enden des Plasmakörpers bis zur Peripherie auseinander rücken. Das Plasma verdichtet sich um die beiden Kerne; hierauf entsteht zwischen ihnen ein heller Raum, der den Weichkörper in zwei unvollständige Partien zerlegt. In diesem Zustande verharrt der Organismus längere Zeit, die beiden Kerne werden allmählich undeutlicher und sind schließlich am lebenden Objekte gar nicht wahrzunehmen.« Hierauf erfolgt die Rekonstruktion des Kernes und die definitive Encystierung der Amöbe; betreffend der hierbei stattfindenden sehr komplizierten Verhältnisse mag auf die ausführliche Arbeit SCHAUDINNS verwiesen werden.

Nächst dieser Amöbe kommt eine im Jahre 1893 vom Verf.[10 f.] in Alexandrien und von FLEXNER[46b] in Amerika bei Maxillarabscessen gefundene.

Entamoeba maxillaris s. Amoeba Kartulissi (DOFLEIN[59]) n. sp. — Diese Amöbe scheint nicht selten vorzukommen. Sie wurde vom Verf. später in fünf weiteren Fällen an Osteomyelitis des Unterkiefers leidenden Personen beobachtet. Die Amöben kommen sehr zahlreich im Abscesseiter vor und dringen bis in die tieferen Schichten des Knochengewebes des Unterkiefers ein, so daß sie Substanzverluste bedingen und somit eine analoge Rolle wie die Dysenterieamöben im Dickdarme zu spielen scheinen. Die Entamoeba maxillaris gleicht im ersten Blick nach Form und Gestaltveränderungen der Dysenterieamöbe. Sie nimmt auch bei ihren Fortbewegungen in ihrer Leibsubstanz rote Blutkörperchen auf. Im ruhenden Zustande hat sie einen Durchmesser von 30—38 μ. Die Sonderung von Entoplasma und Ektoplasma ist während der Reife nicht deutlich.

Die Bewegungen der Amöbe sind lehr lebhaft. Die Bildung der hyalinen Pseudopodien erfolgt plötzlich und mit großer Schnelligkeit, so daß man die einzelnen Formveränderungen der Parasiten nicht genau wahrnehmen kann. Auch das Vorwärtskriechen ist gleichfalls sehr lebhaft. Die Pseudopodien sind teils lappig, teils spitzen sie sich zu, etwa wie die Fühlhörner der Schnecken. Ihre Länge übertrifft manchmal den Durchmesser des ganzen Tierchens. Der Kern ist bläschenförmig, umgeben von einer hellen Zone und besitzt einen deutlichen Nucleolus. Das Protoplasma enthält gröbere Körnchen. Eine kontraktile Vakuole ist nicht vorhanden. Ueber Fortpflanzung dieser Amöben sind bis jetzt noch keine Beobachtungen gemacht.

Das wiederholte Auftreten dieses Parasiten bei den Maxillarabscessen, ihr Vordringen in das Knochengewebe selbst, berechtigt zu der Annahme, dass die Entamoeba maxillaris höcht wahrscheinlich zu den pathogenen Amöben gehört.

IV. Die Dysenterieamöbe.

Entamoeba histolytica dysenteriae (SCHAUDINN[38]). Die Dysenterieamöbe besitzt im ruhenden Zustande einen Durchmesser von 12—30 μ *) und ist von runder, ovaler, oder auch birnförmiger Gestalt. An ihrer Leibessubstanz unterscheidet man das gekörnte Entoplasma und das stark lichtbrechende strukturlose Ektoplasma. Sie besitzt einen Kern, der häufiger exzentrisch und seltener in der Mitte gelagert ist,

---

*) Nach anderen Forschern 10—50 μ (KRUSE & PARQUALE) und 25—30 μ (JÜRGENS).

im Durchschnitt 5—7 μ misst und mit einem, wenn auch nicht immer sichtbaren Binnenkörperchen versehen ist. Der Kern ist rund, manchmal aber auch oval. Eine pulsierende Vakuole besitzt die Entamoeba histolytica nicht. In gefärbten Präparaten gewahrt man oft ein schwammartiges Aussehen des Zellleibes, welches den Eindruck von Vakuolen macht und von verschiedenen Beobachtern auch in der That schon in diesem Sinne gedeutet worden ist. Ein Unterschied zwischen Entoplasma und Ektoplasma ist bei ruhenden Exemplaren nicht immer wahrnehmbar, erst bei Gestaltveränderungen der Amöbe tritt das Ektoplasma durch sein hellglänzendes Aussehen hervor. Das Entoplasma enthält, abgesehen von aufgenommenen Nahrungsstoffen verschiedenen Ursprunges (Blutkörperchen, Eiterzellen, Bastfasern u. dgl.), ein feinkörniges Protoplasma. Von den aufgenommenen Fremdkörpern wird oft die Amöbe so vollgepfropft, dass es unmöglich wird, weder Kern noch Protoplasma zu unterscheiden. Wie überhaupt alle Amöben wird auch die Entamoeba histolytica gekennzeichnet durch ihre Beweglichkeit und die Gestaltsveränderung ihrer Leibsubstanz. Die aktiven Bewegungen beginnen an einer beliebigen Stelle des Entoplasmas, und zwar von dem körnigen Inhalte nach der Peripherie. Es entsteht daraus plötzlich eine wellenartige Strömung, die sich als stumpfer, stark lichtbrechender Höcker ausstreckt und wieder einzieht. Es können jedoch gleich zwei oder manchmal mehrere ähnliche Höcker nach derselben oder nach verschiedenen Richtungen erfolgen. Die Pseudopodien sind von verschiedener Größe und verschiedener Beweglichkeit, die Substanz derselben ist ursprünglich

Fig. a*). Amöben im Ruhezustand. Ento- und Ektoplasma deutlich geschieden. Vergr. 430 mal.

Fig. b. Amöbe im Ruhezustand. Vergr. 1000 mal.

*) Fig. a, b, c, e stellen China-Dysenterieamöben dar, nach Präparaten des Herrn Oberstabsarztes Dr. Ruge, dem Verfasser freundlichst zur Verfügung gestellt; Photogramm von Herrn Prof. Zettnow.

hyalin, jedoch fließen der körnige Inhalt des Entoplasmas und mit ihm die Blutkörperchen und sonstigen Einschlüsse in die Pseudopodien hinein.

Auf diese Weise bewegt sich der ganze Zellleib der Amöbe durch die fortgesetzten Gestaltveränderungen allmählich vorwärts kriechend. Die Schnelligkeit der Gestaltveränderung und der Ortsbewegungen der Amöbe ist verschieden. Sie ist abhängig von der Zeit ihrer Ausstoßung aus dem menschlichen Darme, von der äußeren Temperatur und anderen Umständen. Ist der Parasit erst seit kurzer Zeit ausgeleert und findet die Untersuchung im warmen Raume statt, so sind die Bewegungen der Amöbe sehr lebhaft. Es kommen Tierchen vor, welche in einer Minute 10—20 Mal Gestaltveränderungen ausführen und in nur wenigen Sekunden aus dem Gesichtsfelde verschwinden. Jürgens[37] fand, dass bisweilen ein Zusatz von reiner physiologischer Kochsalzlösung die Lebhaftigkeit der Bewegungen begünstigt. Indes kommt es vor, ohne einen bekannten Grund, dass auch bei gewöhnlicher Zimmertemperatur, sogar manchmal auch bei niederen Temperaturen die Amöben ihre Lebhaftigkeit bewahren. Nicht selten hören die Gestaltveränderungen zeitweise auf, man glaubt schon die Amöbe tot, als sie sich wieder lebhaft zu bewegen anfängt.

Fig. c. Amöben in Bewegung.

Ueber die Ernährungsvorgänge der Dysenterieamöbe ist wenig bekannt. Vermutlich ernährt sich die Amöbe aus dem menschlichen Darminhalte und bedient sich zur Nahrungsaufnahme ihrer Pseudopodien. Man findet in ihrem Leibe rote Blutkörperchen, Eiterzellen, Bakterien u. s. w. Bis jetzt aber hat niemand eine direkte Aufnahme dieser Nahrungsstoffe durch die Pseudopodien beobachtet. Jürgens hält für wahrscheinlich, dass die Nahrungsaufnahme durch Osmose und Diffusion geschieht. Die Verdauung und das allmähliche Verschwinden des im Zellleibe der Amöbe aufgenommenen Nahrungsmateriales kann man oft unter dem Mikroskop verfolgen (besonders deutlich an eingeschlossenen Blutkörperchen zu beobachten, wo dann schließlich nur eine rötliche Verfärbung des Zellleibes der Amöbe zurückbleibt).

Das Absterben unserer Amöbe erfolgt unter allmählicher Verlangsamung ihrer Bewegungen, indem die Vorstreckung der Pseudopodien träger als zuvor vor sich geht und nach längeren Ruhepausen endlich jede Bewegung aufhört. Im Tode nimmt die Amöbe eine rundliche Gestalt an. Der körnige Inhalt des Entoplasmas wird allmählich undeutlicher, eine Sonderung des Ektoplasmas vom Entoplasma ist nicht mehr wahrzunehmen, während der Kern mit seinen Binnenkörperchen noch längere Zeit sichtbar bleiben kann. Endlich verschwindet der Rest des im Amöbenleibe vorhandenen Inhaltes und von dem Parasit bleibt nur mehr eine kleine strukturlose Kugel übrig. Solche Amöbenreste

findet man namentlich im Eiter von alten postdysenterischen Leberabscessen in großer Anzahl.

Betreffs der vegetativen Vermehrung der Entamoeba histolytica weisen wir hier auf die Untersuchungen von SCHAUDINN[38] hin. Nach diesem Forscher verlaufen die Vorgänge bei der Teilung und Knospung der Amöbe folgendermaßen: »Die Teilung unterscheidet sich von der Knospung nur dadurch, dass die Tochtertiere bei ihr annähernd gleich sind, während die in Ein- oder Mehrzahl auftretenden Knospen kleiner sind als das zurückbleibende Muttertier. Die Kernvermehrung ist in beiden Fällen eine amitotische, aber ebenfalls entweder Teilung oder einfache bzw. multiple Knospung. Die multiple Knospung, d. h. die Abschnürung mehrerer kleiner Tiere, hatte ich längere Zeit für die einzige Art der Vermehrung gehalten, so lange man die im Darmlumen vorkommenden Amöben beobachtete; als ich auch die lebendfrischen Darmschnitte untersuchte, fand ich die einfache Teilung der Knospung bei den zwischen den Zellen des Darmepithels eingezwängten Amöben. Diese Art der Vermehrung ist in diesem Medium ohne Zweifel die rationellere. In keinem Falle wurden aber Andeutungen von der Brutbildung von acht Tieren, die für Entamoeba coli charakteristisch ist, gefunden.

Fig. d¹. Aegyptische Dysenterieamöben (halbschematisch) bei 600facher Vergrößerung, mit Pseudopodien und Zelleinschlüssen (Erythrocyten).

Fig. d². Aegyptische Dysenterieamöben in der Submucosa. Hämotoxylinfärbung. (Vergr. 600.)

»Die Bildung der Dauerstadien der Entamoeba histolytica findet ebenso, wie bei vielen anderen parasitären Protozoen erst statt, wenn die Lebensbedingungen nach einer längeren Periode einer lebhaften Vermehrung schlechter werden. Dieser Moment fällt bei der Dysen-

terie meist mit dem Beginne der Heilung zusammen. Die Dauerformen treten erst auf, wenn die Fäces fester werden, oder vielleicht, richtiger ausgedrückt, wenn die vegetative Vermehrung der Amöben aufhört, tritt Heilung ein. Ich habe die Dauerstadien und die sie vorbereitenden Phasen der Parasiten niemals auf der Höhe des Krankheitsprozesses gefunden, eine Erscheinung, die auch bei den Coccidien oft festgestellt ist. — Der Beginn der Vorbereitungen für die Sporenbildung macht sich zuerst am Kernapparate bemerkbar. Die periphere Chromatinzone des Kernes wird allmählich breiter und dehnt sich in das umgebende Plasma aus, die Begrenzung des Kerns ward noch unschärfer als vorher. Dann giebt der Kern große Mengen von Chromatin an das Plasma ab. Diese Chromatinbrocken, deren Abstoßung vom Kerne man Schritt für Schritt in den gefärbten Stadien verfolgen kann, werden so stark vermehrt, dass sie schließlich in Gestalt von Chromidien das ganze Plasma ausfüllen, während der Kern selbst degeneriert. Beobachtet man solche Formen im Leben, so bemerkt man folgendes: »Der Kern liegt ganz peripher, ist sehr verkleinert und meist in Gestalt einer platten Scheibe an der Grenze des Entoplasmas zu finden, oft wird er unter den Augen des Beobachters ganz ausgestoßen, indem sich ein Plasmabuckel mit ihm hervorwölbt und abschnürt. Die peripheren, ektoplasmatischen Teile des Plasmas, die zuerst ganz homogen sind, nehmen an verschiedenen Stellen unter Buckelbildung eine parallel zur Oberfläche verlaufende feinfaserige Struktur an. Es wölben sich allmählich in 2—3 Stunden, oft unter heftigen Strömungserscheinungen, im Innern des Plasmas immer mehr solcher kleiner Buckel hervor, sie heben sich mehr über die Oberfläche in schönen, sich schließlich als kleine konzentrisch-faserig strukturierte Kugeln von 3—7 μ Durchmesser ab. Bald scheiden diese Kugeln, ohne ihre Struktur zu verändern, auf ihrer Oberfläche eine anfangs farblose, doppelt konturierte Membran ab. In einigen Stunden nimmt sie aber hell bräunlichgelbe Färbung und starkes Lichtbrechungsvermögen an; man kann nun im Innern der Kugel keinerlei Struktur mehr erkennen. Der Rest der Amöbe geht allmählich zu Grunde«.

V. Die dysenterischen Stuhlausleerungen und ihre mikroskopische Untersuchung.

a) Untersuchung im lebenden Zustande.

Die dysenterischen Stuhlausleerungen bieten im ersten Stadium der Erkrankung ein charakteristisches Aussehen. Sie bestehen aus geringfügigen Massen von Schleim, der, entweder ganz blutig gefärbt oder nur hier und da mit Blut vermengt ist. Oft erscheinen die entleerten Fäces himbeergeleeähnlich, behalten aber ihre schleimige Konsistenz. In späteren Stadien der Krankheit erfahren die Stühle verschiedenartige Veränderungen, wovon noch weiter die Rede sein wird.

Das Aufsuchen der Amöben im Stuhle geschieht dadurch, dass man mit einem spitzen Instrumente einen Tropfen des blutig gefärbten Schleimes auf den Objektträger bringt und gleich darauf ein Deckgläschen leicht drückt, bis der Tropfen gleichmäßig ausgebreitet ist. Oder man bringt den Tropfen auf ein Deckgläschen, bestreicht dessen Ränder mit Vaselin und legt es auf einen hohl geschliffenen Objektträger. Man kann sonst

das Präparat nach Belieben, wenn die Konsistenz des Stuhles es erfordert, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnen. Nur selten braucht man bei der Untersuchung auf Amöben einen erwärmbaren Objekttisch, die Parasiten behalten bei einer Zimmertemperatur von 15—20° noch sehr gut ihre Beweglichkeit.

Man orientiert sich zunächst bei schwacher Vergrößerung (80—100) mit starker Blendung. Sind viele Amöben im Präparate vorhanden, so gewahrt man sofort die Parasiten als kleine hellglänzende Scheiben. Alsdann schreitet man zu stärkeren Linsen und zuletzt zu der Immersion. Indessen gelingt es auch oft mit trockenen Linsen, die Parasiten zu sehen und ihre Bewegungen zu verfolgen. Nicht selten muss man lange suchen, bis man die Parasiten auffindet. Entweder ist ihre Zahl gering, oder sie entgehen dem ungeübten Auge durch ihre oft wasserklare Beschaffenheit, oder auch, wenn das Präparat viel Blut, Epithelzellen, Eiterkörperchen u. s. w. enthält, werden sie durch diese körperlichen Beimengungen verdeckt. Am leichtesten sind die Amöben in frisch entleertem Materiale aus akuten Fällen sichtbar. Das Aussehen der Amöben im beweglichen Zustande ist so charakteristisch, dass man sie unmöglich mit anderen Gebilden verwechseln kann. Auch von großen Leukocyten lassen sie sich (für den Geübten wenigstens) unschwer unterscheiden 1. schon durch ihre bedeutendere Größe, 2. durch die viel bedeutendere Entwicklung ihrer Pseudopodien und 3. durch ihre lebhaftere Beweglichkeit. Mit anderen Darmamöben können natürlich die Darmamöben leicht verwechselt werden, wobei in erster Linie die Entamoeba coli in Betracht kommt. Man wird deshalb bei der Beurteilung der Amöbenart auf die bereits geschilderten Unterscheidungsmerkmale zwischen der Entamoeba histolytica und der Entamoeba coli zu achten haben. Immerhin aber kommt es dann und wann vor, dass man bei echter tropischer Ruhr mit dysenterischen Stühlen unzweifelhaft Amöben auffindet, die aber nicht beweglich sind. Dies kann durch verschiedene Umstände bedingt sein, z. B. durch einen überwiegenden Gehalt der Fäces an antiseptisch wirkenden Mitteln (Kalomel); oft ist die Unbeweglichkeit der Parasiten aber auch nur einfach durch Fehlen bei der Auswahl des Untersuchungsmateriales und Herstellung der Präparate bedingt (zu alter Stuhl, zu niedrige Zimmertemperatur), Fehler, die sich natürlich leicht vermeiden lassen.

b) Dauerpräparate, Fixierung und Färbung.

Ein sicheres Verfahren zur Fixierung und Färbung der Entamoeba histolytica zur Gewinnung von Dauerpräparaten aus den Fäces giebt es vorläufig nicht, so dass es das frische Präparat zu ersetzen vermöchte. Indessen gelingt es hin und wieder durch die Färbung, brauchbare Bilder zu erzielen. Die größte Schwierigkeit liegt in der Fixierung des frischen Präparates. Erhitzt man, wie bei den Bakterien üblich, die mit amöbenhaltigem Darminhalte bzw. Leberabscesseiter beschickten Deckgläschen und färbt mit irgend einen von dem gebräuchlichen Farbstoffen, so werden die Amöben gleichmäßig gefärbt. Eine Differenzierung zwischen Ektoplasma und Entoplasma fehlt; der Kern bleibt auch meistens unsichtbar. Bessere Resultate erhält man, wenn die Präparate zunächst an der Luft getrocknet und dann ohne weitere Vorbehandlung sogleich gefärbt werden. Bei der Fixierung des Materiales mit Sublimatalkohol werden oft Kern-, Kernmembran- und Binnen-

körperchen erkennbar. Alkohol und Aether zu gleichen Teilen gaben keine besonders guten Bilder. FLEMMINGS Lösung und HEIDENHAINS Fixierungsflüssigkeit ergaben auch nur ganz ungleichmäßige Resultate. Am besten bewähren sich folgende Methoden:

1. Die mit dem Untersuchungsmateriale in dünner Schicht beschickten Deckgläschen werden in der Luft getrocknet und sogleich mit einer schwachen Lösung von Boraxmethylenblau oder mit verdünnter LÖFFLERscher Lösung gefärbt.

2. Die Fixierung mit 1—2 proz. Osmiumsäure. Die Deckgläschen werden 10—20 Minuten den Osmiumsäuredämpfen ausgesetzt, alsdann im Wasser abgespült und dann untersucht.

3. Einen mit dem Untersuchungsmateriale vermittels eines Glasstabes auf das Deckgläschen fein ausgebreiteten Tropfen lässt man noch nass mit der bestrichenen Seite in einer Uhrschale befindliche heiße (70—80°) Mischung von 2 Teilen konz. wässriger Sublimatlösung + 1 Teil absoluten Alkohols fallen. Nach 10 Minuten wird das so fixierte Deckglas in ca. 70 proz. Alkohol, dem etwas Jodtinktur (bis zur Ungarweinfarbe) hinzugefügt ist und dann in 95 proz. Alkohol gelegt (SCHAUDINNS briefliche Mitteilung).

Fig. e *). Dysenterieamöbe. Osmiumfärbung. Vergr. 500 mal.

Außer den oben erwähnten Farben bewähren sich noch Thionin, und namentlich bei gut fixierten Präparaten Hämatoxylin-Eosin. Auch die ROMANOWSKYsche Methode (GIEMSAS Azur) giebt brauchbare Präparate, insonderheit gelingt hier oft die Chromatinfärbung. In beifolgender Tabelle (S. 363) stellen wir die gebräuchlichsten Färbemethoden zusammen.

Bei gehärteten Präparaten (in Alkohol, Sublimatalkohol oder Formol) lassen sich die Amöben fast mit allen gebräuchlichen Färbungsmitteln nachweisen, jedoch behalten sie die Parasiten nicht lange. Die besten Dienste leisten auch hier, nach Verfassers Erfahrung, die verschiedenen Hämatoxylinfärbungen mit oder ohne Eosin. Sehr haltbar sind auch die mit Nigrosin gefärbten Präparate.

VI. Die Züchtung der Dysenterieamöben.

Die Amöben im allgemeinen lassen sich auf gewissen flüssigen und festen Nährböden, wenn auch nicht in Reinkultur, züchten. AUERBACH[60], LEIDY[61], GRUBER[62], MAGGI[63], R. MONTI[64], Verf.[10g], VIVALDI[65] u. a.[79] züchteten Amöben auf flüssigen Nährböden. OGATA[67] gelang es zuerst

*) Vgl. Fußnote zu S. 359.

	Fixierung	Einwirkungsdauer	Auswaschen mit	Dauer des Auswaschens	Färbung	Bemerkungen
1.	Lufttrocken	5—10 M.	—	—	Boraxmethylenbl., Safraninlösung	vorsicht. auswaschen
2.	1—2 proz. konz. Osmiumsäuredämpfe	10—20 M.	dest. Wasser	5—10 M.	—	ungefärbt untersucht
3.	Heiße Mischung v. 2 T. konz. Subll. u. 1 T. Abs. Alk. dann 70 proz. Alk. mit Jodtinktur. 95 proz. Alkoh.	10 M. 5 M. 10 M.	Wasser	10 Min.	Hämatoxylin Eosin, Eisenhämatoxylin nach BENDA HEIDENHAIN	
4.	Pikrin-Essigsäure	10 M. bis ½ St.	Alkoh. 70 %	bis zur Farblosigkeit	Boraxkarmin	Nach DOFLEIN [58]
5.	Subl. konz. Wasserlös. (100 ccm + Alkol. Abs. 50 ccm + 5 Tr. Eisessig	10 M.	Jodjodkali u. Alk. dann Alkohol. 70 % dest. Wasser	10 Min.	Eisenhämat. RENAHCHERS Hämatoxylin	Nach DOFLEIN [58]
6.	Chrom.-, Osmium-, Essigsäure	10 M.	d. Alkoh. 25 % d. 70 % Alkoh.	10 M.	Gentianaviol Safranin.	Nach DOFLEIN [58]

auf fester Nährgelatine ein Infusorium, die Polytoma uvella zu züchten. CELLI & FIOCCA [29] erzielten Amöbenkulturen auf 5 proz. alkalisch gemachten Fucus crispus-Nährboden. Zu den gezüchteten Amöben gehörte auch die Amoeba coli. BEYERINCK [68] benutzte Agarplatten, nachdem er durch wiederholtes Auswaschen die löslichen organischen Substanzen aus dem Agar entfernt hatte und 0,5 % von einem Phosphorsalz und 0,05 % Chlorcalcium hinzugesetzt hatte. SCHARDINGERS [69] Nährboden besteht aus 30 g Heu, suspendiert in 1 l Wasser. Nach Zusatz von 1—1,5 g gepulvertem Kalkhydrat wird die Mischung 24—36 Stunden in den Brutofen gestellt. Nach Filtrierung der Kultur durch Phosphorsäure gefällt, alkalisiert und zuletzt 1—1½ % Agar zugesetzt. —

Uebertragung des Materiales in das Kondensationswasser, und von 3 zu 3 Tagen wird eine Ueberimpfung von Kondenswasser zu Kondenswasser auf frisches Nährsubstrat vorgenommen. Dabei kriechen die Amöben in der ganzen Breite der schrägen Agarfläche aufwärts. In 3—4 Tagen sind die Amöben an das Ende des Agars vorgedrungen.

Bei allen diesen Versuchen ist es aber nicht gelungen die Amöben wirklich rein, d. h. ohne Beimengung von Bakterien, zu züchten, und FROSCH [70] an der Hand seiner Untersuchungen kommt zu der Ansicht, dass die Amöben bestimmter organisierter Elemente zu ihrer Ernährung benötigen und schlägt vor, entweder einen Nährboden herzustellen, auf dem sich die mitausgesäten Bakterien überhaupt nicht lebend erhalten können, oder die Amöbenaussaat von den sie begleitenden lebenden Bakterien zu befreien und die zur Ernährung der Amöben erforderlichen Bakterienleiber erst nachträglich auf dem Nährsubstrat zu beschaffen. Zu diesem Zwecke züchtete FROSCH ein nicht-sporentragendes unbewegliches Kurzstäbchen auf gewöhnlichem Agar. Der so erhaltene Bakterienrasen wurde mittels 20 proz. Sodalösung abgetötet, worauf es dann gelang,

auf dem so vorbereiteten Nährsubstrat die Cysten einer (in Gartenerde sporophytisch vorkommende) Amöbe zur Auskeimung zu bringen und diese Amöben künstlich zu züchten.

Ueber die Züchtung der Dysenterieamöbe im besonderen liegen mehrere Arbeiten vor. Die Resultate der einzelnen Forscher gehen aber sehr auseinander. Verfasser[10g] gelang es, wenn auch sehr selten, in alkalischen Strohabkochungen (20—30 g frisches Stroh 1/4 Stunde in 2 l Wasser gekocht, darauf filtriert, alkalisch gemacht und sterilisiert) Amöben zu züchten, die er, auf Grund des positiven Tierversuches bei intrarektaler Uebertragung der Dysenterie auf Katzen, als echte Dysenterieamöben aussprach. Vivaldi[65] kam auch zu ähnlichen Resultaten. Kruse & Pasquale[26], denen dieser Versuch nicht gelang, halten die gezüchteten Amöben für »Strohamöben« (aus dem Kulturmaterial stammend). Auch andere Forscher bestreiten die Kultivierung der Dysenterieamöbe in Strohabkochungen. Die Schwierigkeit der Züchtung der Dysenterieamöbe wurde auch vom Verfasser betont, jedoch die durch den Tierversuch bestätigten positiven Resultate lassen sich nicht so ohne weiteres aus der Welt schaffen, und wenn die neuerdings von Lesage[71] gewonnenen Erfahrungen über die Züchtung der Entamoeba histolytica in der Zukunft bestätigt werden, so wäre auch anzunehmen, dass sich auch auf dem vom Verfasser befolgten Wege dieselben Parasiten, wenn auch in den seltensten Fällen, züchten lassen.

Lesage bedient sich zur Züchtung der Dysenterieamöben anscheinend der von Beyerinck angegebenen Methode mit einigen Veränderungen (Agar durch wiederholtes Auswaschen während 8 Tage gereinigt; vgl. oben). Amöbenhaltige dysenterische Schleimflocken werden in verschiedenen Petrischen Schalen verteilt und nach beweglichen Amöben untersucht. Nicht keimbare Schleimflöckchen werden ausgesondert. Mit lebensfähigem keimhaltigen Materiale werden dann mehrere Agarplatten und Röhrchen beschickt. Die Agarplatten werden bei 15—25° aufbewahrt. Die Hauptsache ist, das Keimen von anderen Mikroben möglichst zu verhindern. Desgleichen lassen sich die Amöben auch auf bereits mit einem anderen Mikroben (Lesage benutzte eine Coliart) verimpfte Agarplatten züchten. Durch diese Methode kommt die lebende Amöbe vom menschlichen Darme auf die Platte, ohne sich vorher encystieren zu können. Man kann noch eine andere Methode anwenden, nach welcher sich die Amöbe encystiert und dann die Cysten zu Amöben keimen lässt.

Man bringt zu diesem Behufe in ein spitzes Glas ein wenig sterilisiertes Wasser und beschickt es nachher mit frischen Schleimflocken, welche sicher lebende Amöben enthalten. Der Schleim trocknet sich allmählich in einer feuchten Luft von 18—25°. Nach einigen Tagen werden davon mehrere Agarplatten beschickt. — Durch diese Methode gelangen Lesage in 2 Jahren 66 successive Umzüchtungen von der Dysenterieamöbe. Die Platten wurden senkrecht gelagert, die Amöben wurden im unteren Teile der Platten geimpft (nach Schardingers Vorgang), und nachdem sie an das obere Ende der Platte gekrochen waren, war der oberste Teil der Kultur bakterienfrei. Die Kultur gelang Lesage nur sieben Mal unter 30 Versuchen. Die Untersuchungen wurden in Saïgon und im Hospital von St. Mandrier in Toulon gemacht. Die von Lesage gezüchteten Amöben boten folgendes:

1. Zuerst zeigte sich eine amorphe hyaline Masse, ohne Sonderung

in Kern und Protoplasma, von 3 und 4 bis 20 μ Durchmesser, mit Eigenbewegung begabt.

2. Bald bildet sich eine Sonderung zwischen Entoplasma und Ektoplasma. Letzteres ist stärker lichtbrechend, der Parasit bewegt sich und stößt polymorphe Pseudopodien aus. Im Entoplasma differenzieren sich der Kern, die Körnchen und Vakuolen. Der Kern ist meistens in der Peripherie gelagert und entsprechend dem Inhalte sichtbar, die Form verschieden, je nach dem Feuchtigkeitsgrade des Kulturbodens und wird durch einen hellen Saum von dem obigen Protoplasma abgegrenzt. Er enthält wenig Chromatin und ist fein granuliert. Vakuolen sind nicht immer vorhanden; eine pulsierende Vakuole fehlt. Die lebende Amöbe vermehrt sich durch Spaltung. Oft trifft man zwei Kerne sich miteinander durch ihre Peripherie berührend oder zwei junge Amöben sich vereinigend. Es findet kein Zerfall des Kernes in acht Teile statt, wie bei der Entomoeba coli. Die Amöbencysten bilden sich nach der bereits von SCHAUDINN geschilderten Weise. Im ganzen charakterisieren sich die Cysten der Entomoeba histolytica durch ihre Kleinheit. Die Lebensfähigkeit der lebenden Amöbe in ihrem Kulturboden beläuft sich auf 4—5 Monate; die der Cysten auf 6—8 Monate.

VII. Vorkommen der Amöbendysenterie bei Tieren und Tierversuch.

Von spontaner Erkrankung anderer Tiere, außer dem Menschen, an Amöbendysenterie, wissen wir nur wenig. Durch das Tierexperiment wurde jedoch dargethan, dass von allen Tierspecies am leichtesten die Katze erkrankt. Verfasser sah außerdem bei zwei Hunden die Krankheit, in dem einen der Fälle mit Leberabscess kompliziert. HARRIS[36b] ist es auch gelungen durch intrarektale Einspritzung von amöbenhaltigem Stuhl bei Hunden eine typische Amöbendysenterie hervorzurufen, während andere Forscher mit diesem Tier nicht zu positiven Resultaten gekommen sind. Eine spontane Erkrankung an Amöbendysenterie mit nachfolgendem Leberabscess kam vor einigen Jahren im Zoologischen Garten von Kairo bei einem Dachs (Meles taxus) zur Beobachtung. Prof. LOOS fand in der Stuhlausleerung Amöben; in den Leberabscessveränderungen wurden auch die Amöben gefunden*). Endlich scheint auch der Affe an Amöbendysenterie zu erkranken. Nach einer mündlichen Mitteilung von einem amerikanischen Bakteriologen ist die Krankheit in Form von Amöbenappendicitis mit konsekutivem Leberabscess bei einem Orang Utang in Manila festgestellt worden.

Die ersten Tierversuche stammen von LOESCH[3], der mit seinen Amöben an Hunden experimentierte, und zwar sowohl per os als auch per rectum. Obwohl nur ein Tier vorübergehend an dysenterischen Erscheinungen leicht erkrankte (wenig blutiger Schleim im geformten Stuhle bei ungestörtem Allgemeinbefinden), ergab die Sektion nach Tötung des Tieres eine leichte Rötung der Rektumschleimhaut und an drei Stellen oberflächliche Verschwärung. Die ersten Versuche vom Verfasser an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden per os und per rectum schlugen negativ aus.

---

*) Verfasser, Sur la Pathogenie des abcès du foie et spécialement sur leur raport avec la Dysenterie amibienne. Premier Congrès Egyptien de Médecine. Le Caire, 1904.

Cunningham[6b] konnte gleichfalls nur über negative Tierversuche berichten. Hlava[12] war glücklicher mit Amöben aus der Prager Ruhrepidemie. Von 17 Hunden erkrankten zwei an Diarrhöe und genasen bald, während von sechs Katzen vier an Ruhr erkrankten; zwei davon boten ulcerative Prozesse im Dickdarme. Verfasser[10f] erreicht dann mit amöbenhaltigem Stuhle und amöbenhaltigem Eiter von nur postdysenterischen Leberabscessen, durch mehrfache Experimente an Katzen die Erzeugung von typischer Amöbendysenterie. Kovács[25] wiederholte diese Versuche später bei vier Katzen und erhielt die gleichen positiven Resultate. Kruse & Pasquale[26] gelang es noch mit amöbenhaltigem, jedoch bakterienfreiem Leberabscesseiter Katzen per rectum zu infizieren. Zu gleichen Erfolgen kamen andere Forscher. Später ist es auch Harris[36b] gelungen, bei Hunden per rectum die Amöbendysenterie zu erzeugen.

Die Infektion der Katzen per rectum geschieht folgendermaßen: Nachdem man sich zuerst von der Abwesenheit von Amöben durch vorherige Untersuchung der Katzenfäces überzeugt hat, spritzt man ins Rectum ungefähr 1 ccm von amöbenhaltigen Schleimflocken eines frisch ausgeleerten dysenterischen Stuhles (oder amöbenhaltigen Eiter eines postdysenterischen Leberabscesses). Junge Tiere sind am besten dazu geeignet.

Als Instrument dient eine kleine Glasspritze, oder man führt am besten zuerst tief in den Darm einen Nelatonschen Katheter und spritzt durch diesen das amöbenhaltige Material ein und achte darauf, dass es im Darme behalten wird. Harris schlägt deshalb vor, anstatt den Anus durch Naht zu schließen, wie Verfasser zuerst angab, die Tiere vorher mit 0,01—0,03 g Morphiumeinspritzung zu narkotisieren. Die Infektion der Tiere gelingt jedoch oft auch durch einfache Einführung von amöbenhaltigem Material tief in den Darm mittels eines damit bestrichenen stumpfen Glasstabes.

Um den natürlichen Infektionsakt nachzuahmen, müßte man eigentlich die Tiere per os mit Amöben füttern und auf diese Weise die spezifische Erkrankung erzeugen können. Diesen Weg haben auch fast alle Forscher, die sich mit der künstlichen Infektion der Tiere beschäftigt haben, eingeschlagen, jedoch ohne Erfolg. Die Versuche werden fast immer mit frisch ausgeleertem dysenterischen Material angestellt; es war hierbei zu erwarten, dass die im beweglichen Zustande befindlichen freien Amöben schon im Magen zu Grunde gehen mussten. Mit Amöbendauerformen und zwar mit Cysten versuchten zuerst Grassi[7d] und Calandruccio[73] die natürliche Infektion per os zu erzielen. 12 Tage darauf erschienen in der That im Stuhle Amöben, aber ohne jegliche Krankheitserscheinungen. Höchstwahrscheinlich hat es sich aber bei diesen Versuchen nicht um echte Dysenterieamöben gehandelt. Erst Jürgens[37] erwähnt eine Infektion per os bei zwei Katzen, die durch Zufall im Laboratorium an Dysenterie erkrankten.

Auf Grund seiner Untersuchungen über die Dauerformen der Entamoeba histolytica versuchte Schaudinn[38] bei Katzen per os die Dysenterie zu erzeugen. In der Annahme, daß die Sporen dieser Amöbe die Infektion bedingen, nahm er eine kleine Fäcesprobe eines in China erworbenen Dysenteriefalles und teilte ihn in drei Portionen; jede dieser Portionen wurde in der Luft getrocknet und in Wasser genügend aufgeschwemmt für ca. 20 Quetschpräparate unter Deckgläsern (18×22 mm). Diese Präparate wurden mit dem verschiebbaren Objekttische Stück für Stück bei starker Vergrößerung sorgfältig durchmustert,

was viele Stunden beanspruchte. Es fanden sich keinerlei den Cysten der Entamoeba coli ähnliche Gebilde, nur die kleinen Sporen der Entamoeba histolytica wurden in größerer Zahl bemerkt. Von den Amöben war natürlich keine bei der Eintrocknung erhalten geblieben. Die Deckgläser wurden nun abgenommen, die Fäces mit reinem Wasser abgespült, gesammelt und das Material von 16 solchen Präparaten mit Wasser so verdünnt, dass die Ausschwemmung ca. 1 ccm betrug. Einer jungen, anscheinend ganz gesunden Katze, deren feste Fäces auf Amöben und Amöbencysten vorher sorgfältig untersucht worden waren, wurde der so vorbereitete Infektionsstoff mit Milch und frischem Rindfleisch vermischt zum Fressen gegeben. Schon am Abend des dritten Tages nach erfolgter Infektion wurden von dieser Katze blutig-schleimige Fäces mit großen Mengen der typischen Entamoeba histolytica entleert. Am Nachmittage des vierten Tages war sie verendet. Die Sektion ergab typische ulzeröse Dysenterie des Dickdarmes. SCHAUDINN glaubt darnach, daß die Dauersporen allein die Neuinfektion hervorbringen. Denn die Fäces zweier Katzen (die nach dem geschilderten Modus infiziert worden waren) enthielten nur vegetative Stadien der Amöben, Sporen wurden nicht gefunden und auch keine vorbereitenden Stadien. Eine Katze erhielt größere Quantitäten dieser Fäces zu fressen. Sie blieb ganz gesund und zeigte durch 4 Wochen keine Amöben in den Fäces, dann wurde sie mit dem Rest der Fäces eines dysenteriekranken Chinakriegers, der von dem ersten Versuche übrig geblieben und getrocknet war, gefüttert und zeigte nach 6 Tagen die ersten Amöben im Stuhle. Sie war aber widerstandsfähiger als die erste Katze (auch älter und größer), sie starb erst nach 2 Wochen an der typischen Amöbendysenterie.

Zuletzt seien auch hier die Versuche von LESAGE[72b] erwähnt. Wie bereits erwähnt, soll es diesem Forscher gelungen sein, die Ent. histolytica auf künstlichen Nährböden rein zu züchten. Bei seinen Tierversuchen aber hat er nicht die Infektion per os, sondern den intrarektalen Weg benutzt; 56 junge Katzen wurden mit Kulturen der Entamoeba histolytica gewählt. Bei 36 Katzen entwickelte sich am 3. oder 4. Tage eine dysenterische Erkrankung mit blutig-schleimigen Ausleerungen. Mikroskopisch fanden sich große und kleine Formen von Amöben. Der Tod erfolgte zwischen dem 8. und 15. Tage an Erschöpfung. Bei der Autopsie der Tiere fand sich eine ausgedehnte muco-desquamative Enteritis des ganzen Darmes; zweimal waren punktförmige Hämorrhagien im Dickdarme vorhanden; letzterer war übrigens der Hauptsitz der Erkrankung; Geschwüre jedoch wurden nicht angetroffen. Endlich soll es MUSGRAVE & CLEGG[73] gelungen sein, durch Verfütterung aus Wasser gezüchteten Dysenterieamöben bei Affen Dysenterie klinisch und anatomisch hervorzurufen.

VIII. Varietäten der Entamoeba histolytica.

Nachdem die Entamoeba histolytica als der eigentliche Erreger der tropischen Dysenterie allgemeine Anerkennung gefunden hatte, wurde die Frage aufgeworfen, ob es nicht verschiedene Abarten von diesem Parasit gebe. Verfasser hatte Gelegenheit, außer der ägyptischen Dysenterie noch Amöben aus zwei Fällen aus dem Sudan, einem Falle aus Sumatra, verschiedenen Fällen aus Java und zwei Fällen aus Athen zu untersuchen. In allen diesen Fällen konnten im Form- und

Größenverhältnisse keine Unterschiede gemacht werden. In Schnittpräparaten aber ändern sich die Verhältnisse, indem die Amöben im Gewebe selbst unter Fällen von ägyptischer Dysenterie nicht immer gleichmäßig erscheinen. Einmal waren die Parasiten an Größe verschieden, ein andermal ist der Kern mehr oder weniger sichtbar. Der Inhalt des Amöbenkörpers besteht aus stäbchenartigen Gebilden oder zeigt vakuolenartigen Bau. Diese Verhältnisse indessen könnten nach Verfassers Dafürhalten den verschiedenen Altersstadien der Parasiten oder auch den verschiedenartigen Fixierungsverfahren der Präparate zugeschrieben werden. Trotzdem nimmt SCHAUDINN, nach mündlicher Mitteilung, schon zwei verschiedene Arten von Dysenterieamöben an. RUGE findet, nach brieflicher Mitteilung, dass die chinesische Dysenterieamöbe sich viel lebhafter bewegt als die von Java und Neu-Guinea, welche fast immer rund erscheint. — Zukünftigen Untersuchungen bleibt es vorbehalten, die Frage der Ein- oder Vielheit der Arten der Dysenterieamöbe sowie ihrer Variabilität zu entscheiden.

IX. Immunität.

Von der Amöbendysenterie wird jedes Alter und jede Standesklasse befallen. Säuglinge natürlich am seltensten. Auch bei kleinen Kindern, die weniger Gelegenheit haben den Krankheitskeim aufzunehmen, kommt die Krankheit seltener vor als bei Erwachsenen.

Vorzüglich sind es Angehörige der ärmeren Gesellschaftsklassen, Pilger, Landstreicher, Soldaten (zumal während der Feldzüge) u. s. w., die am leichtesten an Dysenterie erkranken; dies erklärt sich einfach genug dadurch, dass die genannten Personen jeder Infektion im allgemeinen ganz besonders stark ausgesetzt sind. Als prädisponierende Verhältnisse spielen auch Alkoholismus, Verdauungsstörungen, Ermüdung und dgl. eine große Rolle.

Eine Rassenimmunität gegenüber der Amöbendysenterie ist nicht bekannt. Was die Frage einer erworbenen Immunität gegenüber der Amöbendysenterie anbetrifft, so liegen die Verhältnisse noch ganz im Dunkeln. Ein sicherer Aufschluss darüber könnte nur dann gewonnen werden, wenn man genau und lange Zeit hindurch Fälle beobachtete, welche die Krankheit überstanden haben, oder auch durch Versuch einer erneuten Infektion bei Katzen, die von einer vorhergegangenen Infektion völlig und dauernd genesen waren. Was den ersten Punkt anbelangt, so sprechen die Erfahrungen vom Verfasser zu Gunsten der Immunität. Bei einer sehr großen Anzahl von Fällen, die dauernd von Krankheit geheilt wurden, ist eine neue Erkrankung an Dysenterie nicht wieder vorgekommen. Widersprechende Thatsachen könnten auf den Umstand zurückgeführt werden, dass bei dem schleichenden und überaus chronischen Charakter der Amöbendysenterie der Laie, oft auch der unerfahrene Arzt, glaubt, ein zufälliges Stillstehen der Krankheit als definitive Heilung auffassen zu dürfen und dann Nachschübe für Neuerkrankungen ansieht.

Gerade bei latent verlaufenden Dysenteriefällen kommt es vor, dass die Kranken verhältnismäßig unter der Krankheit nicht besonders zu leiden scheinen; oft ist der Stuhl angehalten, dann und wann stellen sich geringe Leibschmerzen ein, oder erfolgt der Stuhl ganz unter Tenesmus mit geringer blutig-schleimiger Beimengung. Plötzlich, nach Diät-

fehler, Erkältung, Anstrengung, oft auch ohne eine bekannte Ursache flackern von neuem sämtliche Krankheitserscheinungen auf. Da diese latente Zeit von sehr langer Dauer sein kann, werden die Rezidive, wie erwähnt, für frische Dysenterieerkrankungen gehalten. — Als Prädilektionsstelle für die latente Fortexistenz der Dysenterieamöben im Intestinaltractus muss nach den neuesten Veröffentlichungen vom Verfasser[10] sowie von Hoppe-Seyler[71] der Wurmfortsatz gelten, in dem die Amöben oft offenbar jahrelang eine latente Existenz fortzuführen vermögen, ohne irgend welche (oder doch ohne schwerere) Symptome zu verursachen. Diese Fälle sind insbesondere für die früher so dunkle Aetiologie der sog. idiopathischen Leberabscesse bedeutungsvoll; bisweilen ist der ganze unzweifelhaft voraufgegangene dysenterische Prozess überhaupt gar nicht als solcher diagnostiziert worden, und man erfährt erst bei eingehendem Nachfragen, dass Patienten früher an leichter Diarrhöe mit etwas schleimigen Beimengungen oder dgl. gelitten haben. Solche leichteste, klinisch kaum beachtete Dysenteriefälle können dennoch nichtsdestoweniger nach Jahren noch zum metastatischen schweren Leberabscess führen.

X. Pathologische Anatomie.

Die Amöbendysenterie unterscheidet sich von der bazillären Ruhr nicht nur durch die Verschiedenheit ihres Krankheitserregers der Entamoeba dysenterica, sondern auch durch die Verschiedenheit ihres pathologisch-anatomischen Bildes. Während nämlich die bazilläre Dysenterie als ein diphtheritisch-kruppöser Prozess der Mucosa aufzufassen ist, bei dem die Submucosa zunächst ganz unbeteiligt bleibt und höchstens später sekundäre Veränderungen zeigt, liegen die Verhältnisse bei der

Fig. f. Durchschnitt eines typischen Geschwüres (schwache Vergr.; halbschematisch).

Amöbendysenterie vollständig anders. Hier fängt der Prozess sogleich mit der Geschwürsbildung an, und diese entsteht nicht etwa durch allmähliche von der Oberfläche in die Tiefe gehende Abstoßung von nekrotischen Schleimhautpartien, wie es bei der bazillären Dysenterie der Fall ist, sondern entwickelt sich von vornherein in der Submucosa, und zwar durch die spezifischen, gewebezerstörenden Eigenschaften der in diese eingewanderten Amöben. Daher die von Schaudinn geschaffene, sehr geeignete Bezeichnung »Entamoeba histolytica«.

In der älteren pathologisch-anatomischen Litteratur findet man kein genaues Bild von der Amöbendysenterie. CRUVEILHIER[75], ROKITANSKY[76] u. a. behandelten hauptsächlich die bazilläre Ruhr. Der dysenterische Prozess ist nach VIRCHOW[77] nichts anderes als ein einfacher Katarrh, der sich zu kruppösen und diphtheritischen Exsudaten steigert. Die Geschwüre entstehen im katarrhalischen Stadium durch Vereiterung der Solitärfollikel, bei der diphtheritischen Form durch Abstoßung der abgestorbenen Teile der Schleimhaut. Die Ansichten VIRCHOWS fanden später mehr oder weniger Bestätigung auch von anderer Seite, soweit das Material von der europäischen Ruhr stammte. Andere Forscher bis zur letzten Zeit verquickten beide Dysenterieformen miteinander.

Unter den Forschern, die sich eigentlich mit der tropischen Dysenterie beschäftigt haben, war es JOHN HUNTER[78], der zuerst in Jamaika im Jahre 1788 eine ziemlich richtige Beschreibung von der Geschwürsbildung gegeben hat. Trotzdem gerieten auch die späteren Autoren aus den Tropen auf falsche Wege. Erst nach der Entdeckung der Dysenterieamöbe in den verschwärten Darmschichten erfuhr die pathologische Anatomie auf diesem Gebiete eine weitere Förderung.

Bei der tropischen oder Amöbendysenterie ergreift der Prozess einzelne oder mehrere Abschnitte des Dickdarmes zugleich. Oberhalb der Valvula Bauhini kommen tiefgreifende Veränderungen nicht vor. Am häufigsten werden von der Krankheit das Cöcum und die Flexura sigmoidea, dann das Kolon und das Rectum betroffen. Nach GRIESINGERS Zusammenstellung war in nahezu der Hälfte aller Fälle entweder (seltener) ausschließlich das Rectum nebst dem S Romanum erkrankt oder — häufiger — der Prozess noch weiter über den Dickdarm verbreitet, aber nach abwärts immer zunehmend und in seiner untersten Partie sein Maximum erreichend. In ca. 80% der Fälle waren zwar die unteren Darmpartien vornehmlich befallen, doch hauptsächlich das S Romanum, bei ganz oder fast ganz freiem Rectum. Etwa 20% der Fälle zeigten den Dickdarm in toto mit ziemlich gleicher Intensität, ohne auffallende Bevorzugung irgend welchen Abschnittes erkrankt und das Colon traversum ganz oder fast ganz frei; als ganz seltene Ausnahme kamen Fälle von ausschließlicher, ganz beschränkter Lokalisation im Colon ascendens oder descendens vor. Hieraus, bemerkt GRIESINGER[79], dürfte sich ergeben, dass die allgemeine Erkrankung des Dickdarmes und namentlich die Erkrankung des Cöcums ohne Leiden des Dickdarmendes bei der ägyptischen Ruhr etwas häufiger als bei der europäischen vorkommt. FAYRER[48] fand in der Hälfte der Fälle (12) bei der indischen Ruhr den ganzen Dickdarm betroffen; dreimal war die Flexura sigmoidea mit dem Colon descendens, zweimal das Cöcum allein und einmal das Colon ascendens erkrankt. Bei der chinesischen Ruhr (HAASLER[80]) zeigte sich am häufigsten und schwersten der untere Abschnitt des Dickdarmes, sein Anfangsteil mit dem Cöcum, an dessen Klappe sich die Veränderungen oft deutlich abgrenzten, am Krankheitsprozesse beteiligt. Die Krümmungen, Flexura sigmoidea und lienalis waren den Zerstörungen besonders anheim gefallen, die Zwischenabschnitte weniger erkrankt, doch hörten in den übelsten Fällen alle lokalen Unterschiede auf. In Verfassers Fällen der ägyptischen Ruhr war in der Hälfte der Fälle der ganze Dickdarm an dem Prozesse beteiligt, in einem Viertel der Fälle das Colon ascendens und Flexura sigmoidea, in einem anderen Viertel das Cöcum, entweder mit dem Colon descendens, oder mit dem Colon ascendens, oder mit dem

Rectum betroffen. In einem Fünftel war das Rectum mit beteiligt, während die auf das Cöcum allein beschränkte Erkrankung nur ein Zwanzigstel der Fälle ausmachte. Eine Erkrankung des Processus vermiformis wurde bis jetzt vom Verfasser neun Mal beobachtet, wobei in sieben Fällen andere Abschnitte des Dickdarmes miterkrankt während sich in zwei Fällen die Verschwärung auf den Appendix beschränkte (vgl. über die Bedeutung dieser latenten Fälle unten S. 370).

Fig. g. Beginn der Invasion der Amöben von den Schlauchdrüsen aus; ein Teil der Drüsen ist schon zerstört. Im Lumen sowie im Drüsengrund einiger Schläuche viele Amöben; dieselben sind auch schon in die Gefäße und Lymphspalten der Submucosa eingedrungen. Saffraninfärbung. Vergr. 120 mal.

Oberhalb der Valvula Bauhini kommen pathologische Veränderungen kaum vor, nur in seltenen Fällen ist die Schleimhaut mehr oder weniger entzündet.

Die Geschwüre bei der Amöbendysenterie bieten in den reinen, nicht komplizierten Fällen ein fast typisches Bild. Je nach der Ausdehnung der Erkrankung sind sie nach Form und Größe verschieden. Am häufigsten verhalten sie sich wie folgt:

1. Sehr kleine Geschwüre, kaum sichtbare Erosionen der Schleimhaut mit hervorgewölbtem kegelförmigen Pfropf, dessen Basis in der

Submucosa liegt und die Spitze zwischen der noch nicht abgestoßenen Schleimhaut eingekeilt ist.

2. Runde, ovale oder auch zackige Geschwüre mit herabhängenden Rändern. Der Pfropf bereits abgestoßen, die Höhle in der Submucosa, seltener tiefer in der Muscularis. Geschwürsränder werden von den Schlauchdrüsen gebildet. Geschwürsgrund und -Ränder stark injiziert.

3. Serpiginöse Geschwüre. Sie bestehen aus mehreren nebeneinander liegenden Geschwüren mitdazwischen erhaltenen Schleimhautinseln.

Fig. h. Querschnitt von zwei mit Dysentericamöben infizierten Schlauchdrüsen. (Vergr. 600). Nigrosinfärbung.

4. Große Geschwüre der Schleimhaut mit noch haftendem oder auch ausgestoßenem Schorfe. Geschwürsgrund gewöhnlich in der Submucosa. Schorf schmutziggrau. Ränder stark injiziert.

5. Follikulargeschwüre. Gewöhnlich klein, mit einer kleinen Oeffnung in der Schleimhaut und einer größeren Höhle in der Submucosa. Höhle erweitert. Ränder unterminiert.

Die Veränderungen der Dickdarmschleimhaut bei der Amöbendysenterie sind in ihrem Anfangsstadium wie bei der epidemischen Ruhr. Es handelt sich auch hier um eine hämorrhagisch-katarrhalische Entzündung. Die Schleimhaut zeigt starke Schwellung mit Gefäßinjektion. Oft zeichnet sich die Schleimhautentzündung durch durchweg

gleichmäßige Rötung von samtartigem Aussehen, oder durch umschriebenen Blutungen aus. Die Solitärknötchen sehen wie vorspringende grauweiße Punkte aus, von einem Injektionshofe umgeben.

Mit dem Vorschreiten des Prozesses beginnt auch die Geschwürsbildung, die aber in ihrem Anfangsstadium mit dem bloßen Auge nicht wahrnehmbar ist. Jedoch bei schwacher Vergrößerung sieht man an einem etwa fünf bis sechs Drüsenschläuche umfassenden Schleimhaut-

Fig. 1. Geschwür mit zwei nekrotischen Schleimhautinseln; Submucosa ödematös; Amöben in den Kapillaren. (Hämatoxylin. Vergr. etwa 120 mal.)

abschnitt die Blutgefäße erweitert, geschlängelt, von Blut strotzend. Gewöhnlich sind auch im Lumen der Drüsen, in den Zwischenräumen, wie auch zwischen der Membrana propria und der Muscularis mucosae von Hämorrhagien durchsetzt.

Zunächst geht das Drüsenepithel verloren, nachdem es alle Uebergangsstadien des Zerfalles, von der trüben Schwellung bis zur Nekrose durchgemacht hat. Indessen können die Amöben auch, ohne gröbere Zerstörungen der Schleimhaut hervorzurufen, bis an die Submucosa einwandern. Dort angelangt, bedingen sie, nachdem sie die Muscularis

mucosae durchbrochen haben, Erweiterung der Gefäße und Blutaustritte, vermehrte kleinzellige Infiltration und schließlich Verschmelzung des submukösen Gewebes. Es bildet sich dadurch ein nekrotischer Pfropf nach dessen Abstoßung endlich das typische Amöbengeschwür (vgl. Fig. f) entsteht. Dieser Akt, nämlich der Einwanderung der Amöben in die tieferen Darmschichten, folglich auch der Beginn der Verschwärung nimmt sowohl bei dem Menschen — auf Grund von frischen Erkrankungsfällen — wie auch nach dem Tierexperiment zu urteilen, nur kurze Zeit in Anspruch.

Fig. k. Mucosa nekrotisch. Die Amöben liegen in der oberen Schicht der Submucosa. Photogr. v. Prof. ZETTNOW.

Bei noch unfertigen Geschwüren bleibt der Pfropf im Gewebe eingekeilt, das Bild ähnelt sehr einem Furunkel mit einer kleinen Oeffnung in der Schleimhaut und der Basis in der Submucosa.

Die allmähliche Einwanderung der Amöben von der Oberfläche der Schleimhaut bis in die tieferen Schichten der Darmwand ist an gehärteten Präparaten bei fertigen Geschwüren nicht zu sehen. Am besten gelingt es im allerersten Beginn der Erkrankung; zunächst im Lumen der schlauchförmigen Drüsen und in ihren Zwischenspalten. Sonach sammeln sich die Parasiten am häufigsten in der Basis der Gewebszerstörung, sei es in der Muscularis mucosae, sei es in der Submucosa selbst. Im submukösen Bindegewebe dringen oft die Amöben in die Kapillaren und in die Lymphräume, seltener trifft man sie in der Muscularis der Darmwand.

Oft können alle diese Vorgänge in einem und demselben Präparate vorkommen.

Genauere Kenntnisse über das aktive Eindringen der Amöben in die Drüsenschläuche bei der Katzendysenterie verdanken wir den schönen Untersuchungen von JÜRGENS[37]. Nach ihm »entsteht zuerst Nekrose der Schleimhaut«, die meistens nur ganz beschränkte Stellen der Mu-

cosa, bisweilen aber auch ausgedehnte Strecken der Schleimhaut betrifft und manchmal tief in die Submucosa bis zur Muscularis eindringt. Dabei zeigt sich, dass nicht nur die obersten Schichten der Schleimhaut nekrotisch werden und hernach erst die tieferen Teile, sondern die Nekrose ergreift die Drüsenschläuche meist gleich in toto vom Darmlumen bis zum Drüsengrund, und anfangs zeigen oft nur einige wenige Drüsen diese Veränderungen. Zwei bis drei Drüsen lassen von oben bis unten den Beginn einer Nekrose erkennen, während an den benachbarten Drüsen diese Veränderungen völlig fehlen. Es ist dies also ein ganz anderes Bild als die Diphtherie des Darmes bei der bazillären Ruhr, wo die Nekrose allmählich von oben nach unten vorschreitet. Diese Erkrankung aber zeigt keinen oberflächlichen Beginn mit der Tendenz allmählich in die Tiefe vorzudringen, sondern die Veränderungen sitzen an nahe begrenzten Stellen, reichen hier aber gleich bis zur Muscularis mucosae in die Tiefe, wenn auch die obersten Schichten der Mucosa durch die mechanischen Insulte meist zuerst zerfallen. Nun erkennt man in solchen geschwürigen und nekrotischen Stellen zahlreiche Amöben, und zwar nicht allein dem Geschwürsgrunde aufsitzend, sondern deutlich im Gewebe selbst, allerdings stets nur in nächster Nähe der nekrotischen Stellen. Ob die Amöben nun hier die Urheber der Gewebszerstörung sind, oder erst nach diesen Vorgängen sich dort angesiedelt haben, lässt sich natürlich nicht mehr entscheiden. Anders steht es aber an Stellen der Darmwand, wo die Schleimhaut noch vorhanden ist. Hier kann man beobachten, wie die Amöben in den Lieberkühnschen Drüsen herumkriechen, und wie ebenfalls bewegliche Amöben zwischen den Epithelien eingezwängt sitzen und sich im Bindegewebe der Mucosa eingenistet haben.

Fig. 1. Aehnlich wie Fig. k. (Löfflersches Methylenblau.)

Die Amöben finden sich aber nicht etwa nur in diesen Drüsen mit nekrotischen Epithelien, wie man geneigt ist anzunehmen und wie vielfach behauptet ist, sondern bei genaueren Untersuchungen findet man völlig intakte Drüsen voll von Amöben. Bei solchen Bildern ist kein

Zweifel möglich. Der Vergleich mit Drüsenschläuchen, welche Amöben und beginnende Trübung der Epithelien erkennen lassen, gibt Aufschluss über die Vorgänge, die hier stattgefunden haben. Nicht die Nekrose der Zellen ist das Primäre und das Einwandern der Amöben das Sekundäre, sondern die Parasiten kriechen in die gesunde Mucosa hinein, bringen die Epithelien zum Zerfall und dringen dann weiter ins Gewebe ein«.

Die deletäre Einwirkung der Dysentericamöbe auf die Darmwand wird sonst gekennzeichnet, wie erwähnt, durch Hämorrhagien, Fibrinexsudation und zellige Infiltration. Blutungen sowie Erweiterung der Gefäße erfolgen auf dem ganzen Wege der Amöbeneinwanderung. Zunächst im Lumen der Schlauchdrüsen und in ihren Zwischenräumen, weiter zwischen der Drüsenschicht und der Muscularis mucosae und endlich in der Submucosa. Auch die Fibrinexsudation verhält sich wie die Hämorrhagien, ist aber kein regelmäßiges Vorkommen, während die Vermehrung von kleinzelligen Elementen sich hauptsächlich im submukösen Gewebe abspielt.

Dem ersten Angriffe der vordringenden Amöben sind zunächst die Epithelzellen der Schlauchdrüsen ausgesetzt. Es entsteht Auflockerung und trübe Schwellung, der Epithelkern tritt stark hervor. Allmählich werden die Zellen blasser, Kern und Parenchym nehmen die Farbe schlecht oder gar nicht mehr auf und nur die Membrana propria bleibt gefärbt. Schließlich gehen die Epithelzellen zu Grunde. Gewöhnlich sind die angrenzenden Drüsenschläuche an dem Prozesse nicht beteiligt und sehen unverändert aus, an den Geschwürsrändern jedoch vermehrt sich das adenoide Gewebe oft so stark, daß es bis an die Submucosa zu verfolgen ist*).

Von der Submucosa vermögen die Amöben durch die Kapillaren oder durch die Lymphbahnen in benachbarte Darmabschnitte zu gelangen und wie man an Schnittpräparaten aus der Darmwand gelegentlich direkt sehen kann, zu neuen Zerstörungen, nämlich zur Bildung eines regelmäßigen submukösen Amöbengeschwüres (Abscesses) Anlass zu geben.

Neben dem submucösen Amöbengeschwür beteiligen sich an dem ulcerativen Prozesse auch die Solitärknötchen. Indessen ist ihre Miterkrankung, wenigstens bei der menschlichen Dysenterie, nicht sehr häufig. Follikulargeschwüre bei der Amöbendysenterie sind, nach Verfassers Erfahrung, nur selten das Resultat einer Amöbeneinwanderung, sondern vielmehr sekundären Prozessen zuzuschreiben. Es kommt vielmehr oft vor, dass das Geschwür gerade an einen Follikel angrenzt, ohne dass das letztere merkbare Veränderungen seiner zelligen Elemente zeigt, vorzüglich aber ohne Vordringen der nebenan allenthalb liegenden Amöben in den Follikularraum. Bei Geschwüren des Wurmfortsatzes sind meistenteils die Follikelstellen angegriffen, jedoch beschränken sich die Amöben um den Follikel, ohne sich in dem Geschwürsgrunde anzusammeln, wie es bei den typischen Darmgeschwüren der Fall ist. Bei Katzendysenterie indessen ist die Verschwärung der Solitärknötchen nach Beobachtungen von verschiedenen Forschern der Amöbeneinwanderung zuzuschreiben. Dabei wird der Follikel geschwollen, hervorgewölbt, dann erweicht und abgestoßen. Aber auch

*) Vgl. auch die neueste Arbeit von M. Ch. Dopter »Sur quelques points relatifs à l'action pathogène de l'amibe dysenterique«. Ann. Past., 1905, Juillet.

hier dringen die Amöben nicht in tiefere Partien, sondern liegen in den Gewebslücken auf der oberen Schicht der zelligen Elemente des Follikels (JÜRGENS[37]).

Die während des Lebens vorkommenden blutig-schleimigen Absonderungen verdanken ihre Blutbeimengungen den zerstörten Kapillaren, während der Schleim dem Prozess der benachbarten Drüsen zuzuschreiben ist.

Infolge der entzündlichen Vorgänge wird die Darmwand allmählich hypertrophiert. Es ist dies aber keine Besonderheit für die Amöbendysenterie, wie man früher annahm, die Verdickung in sämtlichen Schichten der Darmwand kommt vielmehr auch bei der epidemischen Ruhr und Bilharzia vor, nur dass bei der Amöbendysenterie ganz besonders die Submucosa daran beteiligt ist, zumal durch die aktive Mitwirkung der Amöbe. Auch Muscularis mucosae und Muscularis werden, wenn auch weniger als die Submucosa, verdickt. Das Verhalten der Schleimhaut ist verschieden. Entweder bleiben die dem Prozesse angrenzenden Partien unverändert, oder es entsteht auch durch Erweiterung der Gefäße Blutaustritt, Fibrinexsudation oberhalb und zwischen den Drüsenschläuchen eine erhebliche Verdickung der Darmschleimhaut. Dazu gesellen sich noch Hyperplasie des Drüsengewebes in der Umgebung des Geschwüres (Neubildung von Schlauchdrüsen von den Geschwürsrändern bis an die Geschwürsbasis, oft fibrinöse Auflagerungen auf der Mucosa, so dass in der Mehrzahl der Fälle die Dicke der Darmwand das Doppelte der Norm erreicht. Verfasser fand sogar bis 22,5 mm.

Es erübrigt hier noch des Vorkommens von gewissen zelligen Elementen in der Submucosa zu erwähnen, die eine gewisse Aehnlichkeit mit der Dysenterieamöbe besitzen. Sie besitzen etwa die Größe von den Amöben, können aber dem geübten Auge nicht als Parasiten imponieren. Sie liegen in noch tieferen Schichten der Submucosa als die Amöben, oft auch zwischen Submucosa und Muscularis; ihre Form ist rund, die Konturen fein und sie besitzen einen Kern mit zwei bis drei Chromatinkörnchen. Sie liegen in Gruppen von drei bis vier Exemplaren nebeneinander und färben sich viel schwächer als die Amöbe. Dass sie nicht spezifisch für die Amöbendysenterie sind, erhellt aus dem Umstand, dass sie auch bei der DÖBERITZschen Ruhrepidemie (JÜRGENS) gefunden worden sind; auch Verf. fand sie in zwei anderen Fällen von der bazillären Ruhr aus China. Es handelt sich hier vielleicht um Bindegewebselemente, die durch besondere entzündliche Reize diese Form annahmen.

Das Peritoneum ist je nach Ausdehnung des Prozesses mehr oder weniger daran beteiligt, zumal wenn das Geschwür bis an die Serosa vorgeschritten ist. Verwachsungen mit dem Peritoneum parietale sind nicht selten. Auch mit der Leber, Milz und den Nieren kommen Verwachsungen vor. Bei chronischen Fällen tritt Pigmentierung hinzu sowohl in den vernarbten Geschwüren, als auch auf der Serosa und dem Peritoneum parietale.

Dass nebst den Amöben auch verschiedene Bakterien zu dem Zerstörungsprozesse sekundär beitragen, ist selbstverständlich. Bei vielen frischen Fällen aber ist im Geschwür (wenigstens in der Tiefe) von Bakterien nichts zu sehen, so dass das typische Geschwür als eine reine Wirkung der Amöben zu betrachten, den Bakterien aber nur eine

sekundäre Rolle beizumessen ist. In schweren Fällen jedoch geht der Prozess der Verschwärung bis in die Muscularis und Serosa und kann sogar zur Darmperforation führen.

XI. Klinisches.

Die Inkubationszeit ist gewöhnlich bei der Amöbendysenterie von kurzer Dauer, von 1—3 Tagen (vgl. auch das Experiment). Als Prodroma gelten Mattigkeit, Brechneigung, geringe Esslust und dgl. In der Mehrzahl der Erkrankungsfälle aber beginnen die ersten Krankheitserscheinungen ohne Vorboten.

Die Symptome der Amöbendysenterie hängen von der Intensität der Erkrankung ab, zumal der Ausdehnung des Prozesses im Dickdarme. Bei Erkrankung des Cöcum und Kolons herrschen Leibschmerzen und Borborygmen vor, bei der der Sigmoidea und des Rectums Blutungen und Tenesmus. Fieber ist kein konstantes Sympton. Anfangs fehlt es fast immer und tritt erst dann hinzu, wenn ausgedehnte Darmabschnitte von dem Prozesse betroffen werden. Nur bei schweren Fällen tritt das Fieber vom ersten Anfange der Krankheit an auf, auch mit Schüttelfrost, und kann eine Höhe von 39° erreichen.

Die ersten Krankheitserscheinungen bekunden sich gewöhnlich dadurch, dass nach einem natürlichen Stuhle mehrere diarrhoische Stühle erfolgen, die zuletzt — unter Drang entleert — Blut und Schleim enthalten. Bald wird bei jedem Stuhlgange nur eine ganz geringfügige Menge von Schleim und Blut unter heftigen Kolikschmerzen und Tenesmus entleert. Bei leichten und beginnenden Fällen können diese Symptome einige Tage dauern, ohne dass das Allgemeinbefinden sehr zu leiden braucht und Patient sich ans Bett gefesselt fühlt. Wird der Prozess nicht durch Ruhe, Diät und Behandlung hintangehalten, so schreitet die Krankheit fort, indem die blutig-schleimigen Stuhlentleerungen häufiger erfolgen, Tenesmus und Leibschmerzen an Heftigkeit zunehmen. Die Zahl der Entleerungen ist verschieden. Bei leichten Fällen fünf bis sechs in 24 Stunden, bei mittelschweren bis 20 und bei ganz schweren werden sie noch häufiger, zumal bei Kindern. Allmählich ändert sich die blutig-schleimige Beschaffenheit der Fäces. Nach Verlauf des akuten Stadiums werden sie flüssiger und reichlicher und grünlichschwarz bzw. grau aussehend. Die Flüssigkeit enthält dann mehrere blutige oder blutig-schleimige Flocken, dann und wann Schleimhautfetzchen von verschiedener Größe, oder auch Blutgerinnsel. In späteren Stadien der Krankheit werden die Stühle eitrig oder von schokoladenähnlichem Aussehen und sind von aashaftem Geruch, hervorgerufen durch den Abgang von nekrotischen Schleimhautmembranen von verschiedener Größe oder abgestoßenem Geschwürschorf von grauschmutziger Farbe.

Unter diesen Symptomen fühlen sich die Kranken sehr elend und abgeschlagen. Fieber, in manchen Fällen auch etwas Albuminurie sind nicht konstant; Erbrechen lst auch kein häufiges Symptom, jedoch Durstgefühl besteht fast immer. Der Bauch ist druckempfindlich, namentlich im Verlaufe des Kolon von S Romanum bis zum Colon ascendens ist Meteorismus anfangs nicht vorhanden. Abgesehen vom Tenesmus und Fieber besteht auch eine vollständige Proktitis insbesondere bei Kindern mit Neigung zum Analprolaps. Von einer direkten Mit-

leidenschaft der übrigen Unterleibsorgane merkt man anfangs nichts. Darmblutungen wie bei Abdominaltyphus sind selten, können aber vorkommen (Verfasser verfügt über zwei Fälle).

Dauer der Krankheit. Das Charakteristische der Amöbendysenterie liegt, wie erwähnt, in der Neigung, einen chronischen Verlauf zu nehmen. Fast jeder Fall, der nicht kunstgerecht behandelt wird, verwandelt sich bald in eine chronische Dysenterie, die entweder durch das Fortbestehen der oben erwähnten Symptome oder durch Komplikationen früher oder später häufig zum Tode führt. Es kommen sonst bei der Amöbenruhr Fälle von ganz latentem Verlaufe, ohne besondere Krankheitserscheinungen, bis auf gering blutig-schleimige Stühle, vor. Und wenn nun in den nachfolgenden Tagen von der Krankheit nichts mehr zu merken ist, glaubt man den Kranken wieder gesund. Nach 3 oder 4 Tagen stellen sich wieder Blut und Schleim im Stuhle ein. Dies kann noch ein drittes und viertes Mal wiederholt werden, bis auf einmal das ganze Bild in ein akutes Stadium eintritt. Derartige Fälle können auch endgültig spontan geheilt werden, andere wieder latent bleiben, und später Anlass zu Komplikationen (Appendicititen Perityphlitiden oder Leberabscesse u. s. w.) geben. — Der Prozess kann aber einen chronischen Verlauf nehmen, der monate- und jahrelang dauert, ohne dass die Kranken ernst daran leiden und ans Bett gefesselt werden.

Was die einzelnen Symptome der chronischen Amöbenruhr anbetrifft, so sind sie, je nach der Schwere der Krankheit, verschieden. Insbesondere nehmen die Stühle eine diarrhoische Beschaffenheit an, wobei aber dann und wann Schleim und Blut fehlen, andererseits oft auch Schleimhautfetzen vorhanden sind. Leibschmerzen neben Druckempfindlichkeit des Abdomens und Meteorismus bestehen fast immer. Die Zunge ist immer belegt, in vorgeschrittenen Fällen rot und trocken. So auch Schlund und Speiseröhre. Der Appetit ist kapriziös, oft lebhaft, oder fehlt ganz. In den letzten Krankheitsstadien wird der Bauch, soweit der Prozess komplikationsfrei bleibt, eingesunken und ist auf Druck schmerzhaft. Der hypertrophische Dickdarm lässt sich von außen als ein dicker, harter Strang, vornehmlich in der Sigmoidea, palpieren. Psychisch werden die Kranken mit der Zeit deprimiert, hypochondrisch, sie fühlen sich zum äußersten erschöpft und sind bis zum Skelett abgemagert. Die Krankheit führt dann entweder durch sich selbst (Erschöpfung, Sepsis und dgl.) oder durch Komplikationen zum Tode.

XII. Komplikationen und Nachkrankheiten.

Die gewöhnlichste Komplikation der Amöbendysenterie ist der Leberabscess. Fast 85 % der tropischen Leberabscesse verdanken ihre Entstehung der Amöbendysenterie, während bei der bazillären Ruhr die Leberabscesse nur selten vorkommen. Es genügt, hier zu erwähnen, dass bei 1860 Fällen von tropischer Ruhr der Leberabscess 420mal beobachtet wurde (28 %), um den Zusammenhang beider Erkrankungen zu zeigen.

Die tropischen Leberabscesse entstehen, wie es von verschiedenen Beobachtern nachgewiesen wurde, durch die Einwanderung der Dysenterieamöben, aus den Darmgeschwüren in die Leber. Auch das Auffinden der Parasiten in den Kapillaren der Leberabscesswandungen

lässt annehmen, dass die Parasiten ihren Weg in die Leber durch die Vena portorum machen. Ob die Amöben direkt oder erst durch Verschleppung von Bakterien die Vereiterung verursachen, ist vorläufig unentschieden, sicher ist es aber, dass man noch frische Herde in der Leber findet, die nur Amöben und keine anderen Mikroben enthalten. Aber auch größere Abscesse findet man, die Amöben enthalten ohne Beimengung von Bakterien. Es ist bereits erwähnt, dass KRUSE & PASQUALE und Verfasser bei Leberabscessen die Amöben in Reinkultur angetroffen haben und mit diesem bakterienfreien Material mit Erfolg Katzen infizieren konnten. Auch in den Schnittpräparaten der Leberabscesswandungen findet man oft die Amöben ohne andere Bakterien.

Die Zeit, welche zwischen der ursprünglichen dysenterischen Darmerkrankung und dem postdysenterischen Leberabscess liegt, kann von sehr verschiedener Dauer sein. Gewöhnlich vergehen mehrere Wochen, bis sich ein Leberabscess mit Sicherheit feststellen läßt; es kommen aber Fälle wenn auch selten vor, in denen schon 2 oder 3 Wochen nach dem Beginne der Dysenterie Leberabscess konstatiert wurde. — Andere Leberabscessfälle nehmen aber eine viel längere Zeit in Anspruch. Es handelt sich um latente Fälle, die schon vor vielen Monaten eine Dysenterie überstanden haben, in der Zwischenzeit sich gesund fühlten und zuletzt an Leberabscess erkrankten. —

Die Leberabscesse sind einfach oder multipel. Die einfachen sitzen gewöhnlich im rechten Lappen und erreichen eine enorme Größe (bis kindskopfgroß); die des linken Lappens sind seltener und kleiner. Die multiplen Leberabscesse (wenigstens in den Fällen, wenn ihre Zahl über drei oder vier beträgt), sind gewöhnlich sehr klein bis höchstens zu Apfelsinengröße. Manchmal sind sie so zahlreich, dass die Leber davon ebenso dicht durchsetzt sein kann, wie etwa von zahlreichen Krebsknoten. Jedoch kommen auch bei diesen Fällen in der Leber inselförmige nekrotische Stellen vor, die zwar keine Eiterhöhle bilden, mikroskopisch aber aus nekrotischen Zellen und Haufen von Amöben bestehen. —

Soweit die Leberabscesse einzeln und dem Messer zugänglich sind, können sie operiert werden. Bestehen aber multiple Abscesse, dann ist die Prognose sehr ungünstig.

Zu den Leberabscessen gesellen sich oft (nach Verfassers Statistik 8—10 % der Fälle) Pyothorax und Lungenabscess, und zwar Pyothorax allein häufiger als mit Lungenabscess kompliziert, Lungenabscesse jedoch ohne Pyothorax seltener. Beim Lungenabscess finden sich die Amöben während des Lebens im Auswurfe in großer Zahl; auch in den Schnitten des Abscesses finden sich dieselben wie beim Leberabscess.

Gehirnabscesse sind bis jetzt nur nach postdysenterischen Leberabscessen beobachtet worden und zwar nach Verfassers Statistik bei 3 % der Fälle. Auch sie verdanken ihre Entstehung den Dysenterieamöben, da diese Parasiten nicht nur im Abscesseiter, sondern auch in den Kapillaren der Abscesswandungen zu finden sind (Verfasser[10i]).

Eine verhältnismäßig nicht seltene Komplikation der Amöbendysenterie ist die Appendicitis, und zwar entweder allein als einfache Verschwärung des Wurmfortsatzes mit typischen Amöbengeschwüren (Verfasser[10h], HOPPE SEILER[74]) oder neben der dysenterischen Erkrankung anderer Dickdarmabschnitte. Bei fortgeschrittener Erkrankung des Appendix entstehen Gangrän und Perforationsperitonitis. Perityphlitische Abscesse nach dysenterischer Erkrankung des Cöcums

oder auch des Wurmfortsatzes selbst gehören nicht zu den seltenen Komplikationen. Sie kommen namentlich bei chronischen Dysenteriefällen vor und machen merkwürdigerweise während des Lebens, soweit sie abgekapselt bleiben, keine besonderen Beschwerden. In diesem Zustande findet man sie post mortem entweder um das Cöcum oder um die Flexura hepatica, sowie auch zwischen Leber und rechter Niere. Gelegentlich können diese abgekapselten Abscesse zur Entstehung allgemeiner eitriger Peritonitis führen.

Die Perforationsperitonitis kommt, wie schon erwähnt, bei schweren Dysenteriefällen vor. Bei chronischen Fällen sah Verfasser zweimal einen Durchbruch der Bauchmuskeln, einmal in der Cöcal- und ein anderes Mal in der Sigmoideagegend.

Milzabscesse sind selten. In einem bis jetzt vom Verfasser beobachteten Falle (es handelte sich um drei haselnussgroße Abscesse) waren im Eiter keine Amöben vorhanden.

Mediastinalabscesse wurden vom Verfasser einige Fälle beobachtet, und zwar in Gesellschaft nebst anderen suggerativen bzw. septischen Prozessen an der Bauch- und in der Brusthöhle.

Perikardialabscesse wurden vom Verfasser gleichfalls beobachtet, und zwar waren sie in zwei Fällen das Resultat einer Perforation des im linken Lappen befindlichen Abscesses durch das Diaphragma in den Perikardialsack.

Sonst kommen, wenn auch selten, Gelenkentzündungen bei chronischen Fällen vor. Jürgens sah zweimal skorbutähnliche Erscheinungen und zweimal Thrombose der Vena femoralis, die in einem der Fälle die Amputation des Oberschenkels notwendig machte. Diese seltenen Komplikationen sind natürlich rein sekundärer Art und nicht etwa durch Amöbeneinwanderung bedingt.

Myelitis und Neuritis, sonst häufige Komplikationen bei der epidemischen Ruhr, sind bei der Amöbendysenterie nicht beobachtet worden.

XIII. Prophylaxe und Behandlung.

Aus den im Kapitel der Aetiologie der Amöbendysenterie dargelegten Erörterungen geht hervor, dass man bei der Prophylaxe in den mit dieser Krankheit verseuchten Ländern in erster Linie dem Trinkwasser und den mit diesem in Berührung kommenden Nahrungsmitteln die größte Aufmerksamkeit zuzuwenden hat. Da auch durch Staub und Insekten die Dytenteriekeime verschleppt werden können, so muss vor allem für die Desinfektion der dysenterischen Fäces Sorge getragen werden.

Zur Verhütung der Krankheit muss man sich den klimatischen Verhältnissen entsprechend durch passende Kleidung, regelmäßige Leibesübungen und dgl. zu schützen suchen. Schwer verdauliche Speisen, Alkoholismus und andere Exzesse müssen durchaus vermieden werden.

Da der Mensch, wie bei anderen Infektionskrankheiten, der Träger der Dysenteriekeime ist, ist es notwendig, nicht nur jeden Erkrankungsfall zu erkennen und zu beseitigen, sondern auch auf die latenten bzw. chronischen Dysenteriefälle durch die mikroskopische Untersuchung ihrer Ausleerungen zu achten. Es müssen deshalb auch hier die dysenterischen Ausleerungen wie bei Typhus und Cholera rechtzeitig und gründlich desinfiziert werden.

In Ermangelung eines spezifischen Mittels gegen die Amöbendysenterie bleibt uns nichts anderes übrig, als mit Bezug auf die Lokalisation des dysenterischen Prozesses durch eine energische örtliche Behandlung die Krankheit zu bekämpfen. Am leichtesten wird es erreicht, wenn man gleich in den Darm genügende Mengen einer antiparasitären Lösung eingießt. Als solche ist das vom Verfasser schon mehrfach erprobte Verfahren, die Behandlung der Krankheit mittelels hoher Darmeingießungen mit Tanninlösungen zu empfehlen. Es wird damit nicht gesagt, dass die Behandlung per os ganz zu verwerfen ist. Kalomel und Ipecacuanha können immer in leichten Fällen von Nutzen sein, auch bei der Behandlung per rectum als Unterstützungsmittel dienen, jedoch in den meisten Fällen erreicht man eine prompte vollständige Heilung der Dysenterie mit der »Enteroklyse«. Es muss deshalb schon bei den ersten Symptomen der Krankheit zu den hohen Darmeingießungen geschritten werden.

Unter den antiparasitären Mitteln, die für die intrarektale Behandlung in Betracht kommen, sind diejenigen, die den Prozess allein beeinflussen, ohne für den Organismus schädlich zu sein, vorzüglich die erwähnten Lösungen von Gerbsäure, in erster Reihe zu nennen. Das Tannin in einem Verhältnis von 0,5 : 100 hat bis jetzt die schönsten Erfolge gegeben. Dazu gebrauchen wir 10,0 Tannin zu 2 l Wasser für eine hohe Eingießung. Für chronische Fälle sind natürlich die Resultate nicht so günstig wie bei den akuten, jedoch leistet auch hier, wenn keine Komplikationen vorhanden sind, die Methode gute Dienste.

Es muss gleich hier bemerkt werden, dass die hohen Eingießungen, welche zwei- bis dreimal täglich angewendet werden, noch nach dem Verschwinden der Symptome eine Zeitlang fortgesetzt werden müssen.

Ueber die Einzelheiten der Methode sei hier auf die ausführliche Arbeit des Verfassers »Die Behandlung der Dysenterie« im Handbuch der Therapie innerer Krankheiten von Penzoldt und Stinzing I. Bd., verwiesen.

Litteratur.

[1] v. Basch, Anatomische und klinische Untersuchungen über Dysenterie. Virch. Arch., Bd. 45.

[2] Rajewsky, Ueber Diphtherie des Dickdarmes. Centralbl. d. med. Wiss., 1875.

[3] Loesch, Massenhafte Entwicklung von Amöben im Dickdarm. Virch. Arch., 1875, Bd. 65.

[4] Lambl, Beobachtungen u. Studien aus dem Gebiete der patholog. Anatomie u. Histologie. Aus dem Franz-Joseph-Kinderhospital in Prag. Teil I. Prag 1860.

[5] Lewis, Sixth ann. rep. of the sanit. Commiss. with the Governm. of India. Calcutta 1870.

[6] Cunningham, a) Seventh ann. rep. of the sanit. Commiss. of the Governm. of India. Calcutta 1870. — b) On the development of certain microsc. organ. occuring in the intest. canal. (Quart. Journ. Microsc. Sc., 1881, vol. 21.

[7] Grassi, a) Dei protozoi parassiti e specialm. si quelle che sono nell' uomo. (Gazetta med. ital., 1879, p. 45.) — b) Intorno ad alcuni protisti entoparassiti etc. (Atti della soc. ital. di scienze natur., 1882, vol. 24. — c) Significato patolog. dei protozoi parass. dell' uomo. (Atti della Real. Accad. dei Lincei, Rendic. 4, 1888. — d) Morphologia e sistematica di alcuni protozoi parassiti. (Ibid.)

[8] Normand, Note sur deux cas de Colite parasitaire. Arch. de méd. Navale, 1879, t. 32.

[9] Perroncito, I parassiti dell' uomo e degli animali utili. Milano 1882.

[10] Kartulis, a) Virch. Arch., 1885, Bd. 94. — b) Zur Aetiologie der Dysenterie in Aegypten. Ebd., 1886, Bd. 105. — c) Zur Aetiologie der Leberabscesse. Centralbl. f. Bakt., 1887, Bd. 2, Nr. 25. — d) Ueber tropische Leberabscesse

u.s.w. Virch. Arch., 1889, Bd. 118. — e) Dysenterie. Spec. Path. u. Therapie v. Nothnagel, Bd. 5, 3. Teil. — f) Ueber pathogene Protozoen bei dem Menschen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 10. — g) Einiges üb. d. Pathogenese d. Dysenterieamöben. Centralbl. f. Bakt., 1891, Bd. 9, S. 365. — h) Ueber mit Appendicitis complic. Leberabscesse. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 48. — i) Gehirnabscesse nach dysent. Leberabscessen. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 37.

11 Koch, R., Berichte üb. d. Tätigkeit z. Erforschung d. Cholera in Aegypten u. Indien. Deutscher Reichsanzeiger, 1883 u. in Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, 1887, Bd. 3.

12 Hlava, Ueber die Dysenterie. Ztschr. f. böhm. Aerzte in Prag. Ref. im Centralbl. f. Bakt., 1887, Nr. 18.

13 Councilman & Lafleur, Amoebic Dysenterie. John Hopkins Hospital Reports, 1891, vol. 2.

14 Osler, John Hopkins Hospital Bulletin, 1890, vol. 1.

15 Lafleur, Ibid., 1900, vol. 1.

16 Simon, Ibid.

17 Lutz, Zur Kenntnis der Amöbenenteritis. Centralbl. f. Bakt., 1891, Bd. 10.

18 Dock, Observations on Amoeba coli in Dysenterey etc. Daniels Texas med. Journal, 1891.

19 Musser, University med. mag., 1890, vol. 3.

20 Stengel, Philad. Med. News, 1890.

21 Eichberg, Med. News, 1891, vol. 14.

22 Fenoglio, Enterocolite per amoeba coli. Arch. ital. de Biolog., 1890, vol. 14.

23 Cohen, Deutsche med. Wochenschr., 1891, 2. Juli.

24 Nasse, Arbeiten aus d. chir. Klinik zu Berlin. Centralbl. f. Bakt., 1892, Bd. 11.

25 Kovacs, Ztschr. f. Heilk., Berlin, 1892, Bd. 13.

26 Kruse & Pasquale, Untersuch. üb. Dysent. u. Leberabsc. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1893, Bd. 16.

27 Massiutin, Ueber d. Amöben als Parasiten d. Dickdarms. Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 9.

28 Schuberg, Die parasit. Amöben d. Mensch. Dermat. Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 13.

29 Celli & Fiocca, Intorno allo Biologia delle Amebe. Annali d. Igiene sperim., vol. 5, fasc. 2.

30 Celli, Etiologia della dissenteria. Ibid., vol. 6, fasc. 2.

31 Manner, Ein Fall v. Amöbendysenterie mit Leberabscess. Wien. klin. Woch., 1896, Nr. 8–9.

32 Quincke & Roos, Ueber Amöbenenteritis. Berl. klin. Woch., 1893, Nr. 45.

33 Roos, Zur Kenntnis d. Amöbenenteritis. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 1894, Bd. 33.

34 Sorgo, Ein Fall von autochthoner Amöbenenteritis. Wien. klin. Woch., Nr. 18.

35 Roemer, Amöben bei Dysenterie u. Enteritis. Münch. med. Woch., 1898, Nr. 2.

36 Harris, a) Amoebie Dysenterie. American Journ. of the med. sc., 1895, vol. 115. — b) Virch. Arch., 1901, Bd. 166.

37 Jürgens, Zur Kenntnis d. Darmamöben u. s. w. Veröffentl. aus d. Gebiet d. Militär-Sanitätswesens, 1902.

38 Schaudinn, F., Untersuch. üb. d. Fortpflanzung d. Rhizopoden. Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, 1903, Bd. 19, Heft 3.

39 Boas, Ueber Amöbenenteritis. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 14.

40 Flexner, a) On the etiology of tropical Dysentery. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 28, Nr. 19. — b) Amoebe in an abscess of the Jaw. John Hopkins Hosp. Bull., 1892, vol. 25.

41 Gross, Beobachtungen üb. Amöbenenteritis. Arch. f. klin. Med., Bd. 20, S. 429.

42 Jäger, Ueber Amöbenbefunde bei epid. Dysenterie. Berl. med. Woch., 1903, Nr. 36.

43 Deyke & Reschad-Bey (in Rieder Paschas »Für die Türkei«). G. Fischer, 1904.

44 Shiga, a) Ueber den Dysenteriebacillus. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23. — b) Studien üb. die epidem. Dys. in Japan. Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 43—45.

45 Kruse, W., Ueber die Ruhr als Volkskrankheit u. ihren Erreger. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 40.

46 Flexner, a) The etiology of trop. dysentery. Philad. med. Journ., 1900, vol. 6, No. 9. — b) Amoeba in an abscess of the jaw. John Hopkins Hosp. Bull., 1892, vol. 25.

[47] Papyrus Ebers, Uebersetz. v. Joachim. Berlin, 1900.
[48] Feyrer, S., Tropical diseases. London 1881, Churchill.
[49] Herodot, 8, 115.
[50] Hippokrates, De Affection. Libr. 23.
[51] Hirsch, A., Lehrbuch d. historisch-geograph. Pathol. Stuttgart 1881.
[52] Casagrandi, Barbagallo, a) Richerche sull Amoeba coli (Loesch). Atti dell' Accad. med. di Catania, 1895. — b) Entamoeba hominis et amoeba coli (Loesch). Annali d'Igiene sperim., 1899, vol. 7, fasc. 1.
[53] Baelz, Ueber einige neue Parasiten d. Menschen. Berl. klin. Woch., 1883, S. 237.
[54] Jürgens, Deutsche med. Woch., 1892.
[55] Posner, Ueber Amöben im Harn. Berl. klin. Woch., 1893, Bd. 30, Nr. 28.
[56] Sternberg, Ztschr. f. neue Med., 1862, Nr. 20—24 (russ.).
[57] Prowazek, Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, 1904, Bd. 21.
[58] Loewenthal, Deutsche med. Woch., 1905, Febr., Nr. 7.
[59] Doflein, Die Protozoen als Parasiten u. Krankheitserreger. 1901.
[60] Auerbach, Ueber die Einzelligkeit d. Amöben. Ztschr. f. wiss. Zool., 1856, Bd. 7.
[61] Leidy, Proceedings of the Acad. of nat. scienc. of Philadelphia. 1874 et 1877 etc.
[62] Gruber, A., Der Teilungsvorgang der Eugleypha alveolata. Ztschr. f. wiss. Zool., Bd. 35—38. — Studien über Amöben. 1885, Bd. 41.
[63] Maggi, Atti dell' Istituto Lombardo 1876.
[64] Monti, Cultur d. Amöben. Bollet. Scient., No. 1, Pavia, Marzo 1895.
[65] Vivaldi, La Rif. med., 1895, vol. 10, No. 238.
[66] Behla, R., Die Amöben. Berlin 1898.
[67] Ogata, Ueber die Reinkultur gewisser Protozoen. Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 14.
[68] Beyerinck, M. W., Culturversuche d. Amöben. Ebd., 1896, Bd. 19.
[69] Schardinger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, Nr. 12—22 u. Bd. 22, Nr. 1, 3.
[70] Frosch, P., Zur Frage d. Reinzüchtung von Amöben. Ebd., 1897, Bd. 21.
[71] Musgrave & M. Clegg, Amibas. Manila. Departement of the interior. Bureau of Government Laborat. 1904.
[72] Lesage, a) Semaine méd., 1905, t. 1. — b) Ann. Pasteur, 1905, t. 19.
[73] Calandruccio, Animali parassiti dell' uomo in Sicilia. Atti dell' Acad. Gioenia, 1890, ser. 4.
[74] Hoppe Seyler, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 25.
[75] Cruveilhier, Anatomie pathologique du corps Lumeine, 38 et 40.
[76] Rokitansky, Lehrbuch d. patholog. Anatomie, Bd. 3, Hft. 1, S. 207.
[77] Virchow, Archiv f. patholog. Anatomie, Bd. 1, S. 251.
[78] John Hunter, Observ. on the diseases of the army in Jamaica. London 1788.
[79] Griesinger, Gesammelte Abhandlungen, 1872.
[80] Hassler, Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 2 u. 3.

Erklärung der Tafel.

Beginnende Amöbendysenterie. Im unteren Teile starke diffuse hämorrhagische Entzündung mit kaum sichtbaren Geschwüren. Im Colon und Cöcum zerstreute typische Amöbengeschwüre. Photogramm von Hrn. Photograph J. Binder (Reiser) aufgenommen und nachgezeichnet.

1 2

Kartulis.

Verlag v. G.

Taf. VII.

5

...ner, Jena.

Lith. Anst. v. J. Arndt, Jena.

IX.

Malariaparasiten.

Von

Dr. Reinhold Ruge,

Marine-Generaloberarzt und Professor an der Universität Kiel.

Mit 3 Tafeln und 15 Figuren im Text.

Die nachfolgenden Blätter sollen eine Ergänzung zu der Abteilung XII des ersten Bandes dieses Werkes bringen. Wenn auch bei Abschluß meiner ersten Arbeit die Malariaforschung dank der bahnbrechenden Untersuchungen von RONALD ROSS und R. KOCH in ihren Hauptzügen als abgeschlossen gelten konnte, so sind doch seitdem eine große Reihe guter Arbeiten erschienen, die unser Wissen vertieft und uns über manche damals noch dunkle Frage Klarheit gegeben haben. Die Fortschritte, die uns diese Arbeiten gebracht haben, sollen hier im Zusammenhang dargestellt werden. Damit der Leser sich leichter zurecht findet, habe ich in diesem Nachtrag die Einteilung wie bei dem Artikel XII des ersten Bandes beibehalten.

I. Geographisches und Geschichtliches.

Der mir zur Verfügung stehende Raum gestattet es, diesmal einen kurzen Abriß der geographischen Verbreitung der Malaria zu geben. Ein solcher Versuch erscheint heute nicht mehr so undankbar, als noch etwa vor 5 Jahren, denn durch die zahlreichen, inzwischen in allen Erdgegenden angestellten Blutuntersuchungen sind wir nicht nur über die Verbreitung der Malaria überhaupt, sondern z. T. auch über die Verbreitungsgebiete der einzelnen Malariaparasitenarten unterrichtet worden.

A. Geographisches.

a) Verbreitung der Malariafieber auf der Erdoberfläche.

1. Europa. In Europa ist die Malaria sehr verschieden stark verbreitet. Neben Ländern, die fast ganz frei von ihr sind, wie z. B. England, finden wir andere, die schwer unter der Malaria zu leiden haben. So ist im nördlichen Europa: russische Ostseeprovinzen, Südschweden, Nordwestdeutschland, deutsche Ostseeküste, Thüringen — nur noch in Weißensee und an der

Sachsenburger Pforte werden vereinzelte Tertianfieber beobachtet — die Malaria eine seltene Erkrankung. Allerdings tritt sie nach den Angaben SCHOOS'[1] in Holland seit 1897 wieder ziemlich intensiv auf — in Krommenie (Nordholland) 20% infiziert — und reicht nach den Angaben von ARGUTINSKY[1a] in Rußland endemisch bis über Petrosawodsk (62° n. Br.) hinaus.

Aber schon in Mitteleuropa nimmt die Malaria recht erheblich zu. Wir finden sie häufiger in der Umgebung Wiens, ferner in Ungarn und Siebenbürgen. Nach KRUMPHOLZ[2] stellte sich 1899 die Malariamorbidität in den einzelnen österreichischen Garnisonen folgendermaßen: Radkersburg 24,81%, Czakathurn 23,68%, Peterwardein 21,75%, Petrinja 17,52%, Pola 17,17%, Semlin 14,97%, Esseg 12,74%, Agram 10,73%, Hermannstadt 4,21%, Zara 3,39%, Temesvár 3,27%, Graz 2,86%, Sarajevo 2,17%, Budapest 2,07%, Krakau 2,05%, Preßburg 1,78%, Lemberg 0,88%, Wien 0,54%, Prag 0,11%, Innsbruck 0,06%. Im südlichen Rußland herrscht sie über weite Strecken und bildet bereits ausgedehnte Herde. Ebenso ist das der Fall südlich der Alpen. Auch die istrische Küste — z. B. in San Michele di Leme bei Rovigno sind nach SCHAUDINN[3] 50—60% der Einwohner malariainfiziert — und die lombardische Ebene sind intensive Malariaherde, ebenso die ganze Küste von Dalmatien. Herzegowina, Bosnien, Serbien, Rumänien (Dobrudscha), Bulgarien weisen Malariaplätze der schlimmsten Art auf, ebenso Griechenland, wo die wasserreichsten Provinzen (das sind nach SAVAS[4]: Elis, Argolis, Phthiotis, Ätolien, Akarnanien, Achaja und Korinth) auch diejenigen sind, die am schwersten unter der Malaria zu leiden haben. Dasselbe gilt von Süd- und Mittelitalien, während Südfrankreich weniger heimgesucht ist. In Spanien gilt das Delta des Ebro als eine besonders malariareiche Gegend, und im Kaukasus sind zahlreiche Täler wegen der dort herrschenden Malaria zeitweise unbewohnbar.

Besonders schwer heimgesucht von Inseln sind Korsika — die Ebene von Aléria ist der Malaria wegen im Sommer unbewohnbar —, ferner Sardinien und Sizilien. In neuester Zeit ist auch auf Malta endemische Tertiana festgestellt worden (ZAMMIT und SCICLUNA).

2. In Afrika haben wir eine intensive Malaria an der ganzen Nordküste, namentlich den Flußtälern entlang und in den quellenreichen Oasen der Sahara. So finden wir nach den Angaben von ED. und ET. SERGENT[6, 7] in Montebello (Depart. Algier) zur Fieberzeit 95% und in Aïn-Tedeles (Depart. Oran) gar 100% der Einwohner malariainfiziert. In der Oase Biskra schwankt die Malariainfektion der Einwohner in den verschiedenen Ortschaften zwischen 0 und 68%, je nach dem Wasserreichtum des Landes. Viel schlimmer aber haust die Malaria an der afrikanischen Westküste. Von Senegambien beginnend, erstreckt sich ihr Gebiet nach Süden entlang bis zu den wasserlosen Küstenstrecken von Deutsch-Südwestafrika. Aber auch hier finden wir die Malaria nicht nur etwa an den Küsten, sondern den großen und kleinen Flußläufen folgend, erstreckt sie sich in mehr oder weniger intensiver Weise über das ganze afrikanische Binnenland, den Sudan und Äquatorialafrika. Besonders berüchtigt an der Westküste sind Plätze wie Bathurst, Freetown, Bissao, Cape Coast Castle, Lagos, Old Calabar, überhaupt die Ölflüsse, Kamerun, Gabun, die Kongomündung, Dondo am Quanza usw. Auch die Küste und das Innere von Benguella und Mossamedes (WELLMAN[8]), sowie der nördliche und östliche Teil von Deutsch-Südwestafrika weisen ausgedehnte Malariagegenden auf. Im südlicheren Teil von Deutsch-Südwestafrika finden wir die Malaria nur in einzelnen an Flüssen gelegenen Plätzen, wie z. B. in Franzfontein (VAGEDES[9—11]), in Okohandja und Gobabes (am schwarzen Hosob), während

Windhoek*) und Okombahe nach Angabe einzelner Autoren malariafrei sind. Entsprechende Verhältnisse treffen wir im Innern von Südafrika. So hatten wir z. B. bis jetzt die Malaria im Kaplande und in Natal nur in milder Form und auch nur entlang den Flußläufen, bis 1905 eine intensive Malariaepidemie in Durban (Hill und Haydon[12]) ausbrach. Im Zululand wird die Malaria schon häufiger, und von da weiter hinauf nach Norden bis zum Roten Meer (Massauah ist malariafrei) ist die ganze Küste Ostafrikas (Mosambique, Britisch-Zentralafrika, Deutsch-**) und Englisch-Ostafrika, Italienisch-Ostafrika, Englisch-Somaliland) ein einziger großer Malariaherd. Nur da, wo trockene unbewohnte Steppe sich ausdehnt, fehlt die Malaria. Aber selbst in der Somalisteppe findet sich entlang den periodischen Flußläufen, sobald dort ständige Siedelungen vorhanden sind, die Malaria, um am wasserreichen Fuße des Abessinischen Berglandes (Djeldessa) in ausgedehntem Maße aufzutreten (Ellenbeck-Hilden[13]). Abessinien selbst ist in einer Höhe von 2000 m ab frei von Malaria. So ist z. B. seine Hauptstadt Adis-Abeba — 2500 m hoch — malariafrei. Aber alle die tiefer gelegenen Flußtäler (Harasch) und Seengebiete (Abbaja- und Ganjulesee) sind schwer von der Malaria heimgesucht[13]. Auch weiter im Innern finden wir überall die entsprechenden Verhältnisse: im Tieflande, in den stark bewohnten Flußthälern haust die Malaria. Berüchtigt in dieser Beziehung ist das Gebiet der großen zentralafrikanischen Seen und dasjenige des weißen Nils (Gondokoro) und die von ihm gebildete ausgedehnte Sumpflandschaft (Meschra-el-Rek). Aber auch in Ägyten, z. B. im Nildelta, haben wir noch viel Malaria. Von den der westafrikanischen Küste vorgelagerten Inseln sind die Kanarischen Inseln frei von endemischer Malaria, während auf den hohen, felsigen, zum Teil wüstenartigen Kapverdischen Inseln die Malaria vorhanden ist (Ziemann)[14]. Nach Dutroulau[15] ist die kleine, dem Senegal vorgelagerte Insel Gorée malariafrei, während die dem Kamerungebirge gegenüberliegende Insel Fernando Po verseucht ist.

Einen intensiven Malariaherd stellt auch die an der Ostküste von Afrika gelegene große Insel Madagaskar dar. Aber auch in diesem intensiven Malariaherde finden sich freie Plätze. So ist z. B. nach Drago[16] die in der St. Augustin-Bai $23^1/_2{}^\circ$ s. Br. gelegene kleine $^5/_4$ km lange Sandinsel Nossi-Ve malariafrei, nach Laveran[17] Ilot indien auf der Westküste etwa $19^1/_2{}^\circ$ s. Br., ebenso Bélo-sur-mer. Aber die Provinz Imérina auf dem Hochplateau, 1200 bis 1350 m, ist in ihrem südlichen Teil ebenso schwer von Malaria durchseucht als die an der Nordwestküste gelegene Landschaft Mevatanana. Während Fort Dauphin an der Südostecke der Insel nur wenig von Malaria zu leiden hat, ist die nördlich anschließende Landschaft Farafangana ein intensiver Malariaherd. Die Seychellen und Grande Comore sind malariafrei. Aber die Bevölkerung der Inseln Mayotte, Réunion und Mauritius wird von der Malaria dezimiert. Die südlich der Malediven im Indischen Ozean (70° s. Br., 72° ö. L.) liegende kleine Insel Diego Garcia (Chagos-Archipel) ist nach Manson[18] hingegen malariafrei.

*) Nach dem Generalsanitätsbericht für die Schutztruppen kommt in Windhoek Malaria vor. Es läßt sich aber nicht erkennen, ob es sich um endemische Malaria oder eingeschleppte Fälle handelt. Als frei von Malaria werden in dem genannten Berichte für 1901/02 bezeichnet: Keetmanshop, Lüderitzbucht, Okahandja, Otjimbingwe.

**) Die an der Südostseite der großen Insel Mafia (Deutsch-Ostafrika) gelegene kleine Insel Tschole ist malariafrei und wurde schon lange von den Arabern als Gesundheitsstation benutzt (R. Koch).

3. Auch in Asien finden wir die Malaria weit verbreitet. Über ihre Ausdehnung in Kleinasien, in Syrien, Arabien*) und Persien fehlen nähere Angaben. Wir wissen nur, daß die Malaria dort in ausgedehnten Distrikten auftritt, ebenso wie in Mesopotamien und Innerasien. Über Turkestan hat kürzlich Marc[19] berichtet, daß dort die Malaria weit verbreitet ist und stellenweise eine hohe Mortalität aufweist. So starben in Jolotan, unweit Merw, 1891 fast $1/3$ der Bevölkerung an Malaria. In Jerusalem hat die Bevölkerung zum Teil stark unter der Malaria zu leiden (Cropper[20,21]. Wie weit die Malaria nördlich nach Sibirien hineinreicht, ist nicht bekannt. Genaue Berichte liegen über Vorder- und Hinterindien**), über den Malaiischen Archipel, die Philippinen und die Insel Formosa vor. Alle die genannten Länder und Inseln gehören zu den intensivsten Malariaherden der Erde. Selten ist die Malaria nur auf einzelnen der kleinen Molukken, z. B. Banda, Ternate. Aber schon auf Ceram tritt sie wieder stärker auf. In Celebes ist die Malaria wiederum selten. Die Insel galt früher als gesund. Wahrscheinlich ist die Malaria erst eingeschleppt worden. Nach Heymann beträgt die Sterblichkeit der eingeborenen Kinder nur 5%, und das spricht gegen das Vorhandensein ausgedehnter Malaria. Denn diese würde eine viel höhere Sterblichkeit verursachen (Dönitz). Allerdings gibt es auch Gegenden und Plätze in diesen Ländern, die an Malariamorbidität der westafrikanischen Küste nur wenig oder gar nichts nachgeben, z. B. das Terai oder Assam oder Plätze in den vereinigten Malaienstaaten, wie z. B. Klang. Auch die dem Golf von Martaban gegenüberliegenden Andamanen sind schwer von Malaria heimgesucht. In Siam, Cambodscha, Tonking und Südchina finden wir ebenfalls die Malaria noch weit verbreitet, während sie im nördlichen China an Stärke allmählich abnimmt. So hebt der Mar.-San.-Bericht 1901/02 hervor, daß namentlich im Jantsetale eine ausgebreitete Malariaendemie unter den Chinesen herrschte, in Tientsin und Taku aber nur einzelne Fälle vorkamen. In ähnlicher Weise liegen die Verhältnisse in Japan. Im südlichen Japan haben wir noch recht viel Malaria, im nördlichen hingegen sehr viel weniger.

4. In Amerika finden wir die Malaria nördlich bis nach Kanada, auch in der Umgebung von Baltimore, Philadelphia und New York ist sie keineswegs selten, nimmt aber nach Süden erheblich zu und erreicht an den Küste des Mexikanischen Golfes, sowie an denen von Mittelamerika und dem nördlichsten Südamerika ein Maximum. Bekannt als Malariaherde sind Guyana und das Tal des Amazonenstromes. Aber auch an der ganzen Ostküste hinunter bis Santos finden sich Gebiete mit intensiver Malaria. Die Stadt Rio de Janeiro ist nach Fajardo[21a] frei von endemischer Malaria. Etwa auf der Breite von Buenos Aires verschwindet sie, um auf der Westküste erst wieder in Peru an Bedeutung zu gewinnen.

Auch auf den großen und kleinen westindischen Inseln ist sie — mit wenigen Ausnahmen — heimisch und stellenweise ganz außerordentlich stark verbreitet. Als malariafrei sind bis jetzt die westindischen Inseln Barbados und Barthélemy (Butin[22a]) befunden worden.

5. Über die Verbreitung der Malaria in Australien sind wir noch wenig unterrichtet. Wir finden die Malaria am Golf von Carpentaria und an der Ostküste entlang bis Brisbane, weiter nach Süden zu nimmt sie ab und verschwindet in den dicht besiedelten Strecken von Neusüdwales, Victoria und

*) Der bekannte englische Hafen von Aden ist zwar malariafrei, aber das dicht dabei gelegene Lahadj ist ein Malarianest ersten Ranges (Ellenbeck-Hilden[13]).

**) Rogers gibt für Nowgong (Assam) 80—90% Kindermalaria an.

Südaustralien. Über Westaustralien fehlen entsprechende Nachrichten. Neuseeland ist angeblich malariafrei.

Die Inselwelt des Stillen Ozeans verhält sich der Malaria gegenüber verschieden. Im allgemeinen kann man sagen, daß die großen Inseln malariainfiziert und nur die kleinen zum Teil malariafrei sind. Als ein Malariaherd intensivster Art ist Neuguinea bekannt. Aber während die der Nordküste von Neuguinea vorgelagerten Anachoreten- und Hermitinseln malariafrei sind, ebenso die dem Festlande in der Nähe von Finschhafen vorgelagerten Tamiinseln, sind die Matyinseln und die L'Echiquiergruppe malariadurchseucht (DEMPWOLFF)[22]. Ferner sind malariadurchseucht die großen Inseln des Bismarckarchipels, Neupommern und Neumecklenburg und die zu diesem Archipel gehörigen kleinen Frenchinseln, ebenso die Salomonsinseln. Die kleine, der Gazellehalbinsel (Neupommern) vorgelagerte Insel Matupi ist aber von endemischer Malaria frei. Das große Neukaledonien ist ebenfalls frei von Malaria. Auf den in bezug auf Flächeninhalt viel kleineren Neuen Hebriden ist die Malaria weit verbreitet, fehlt hingegen wieder auf Tahiti, auf den Fidschi-, Samoa-, Sandwichs- und Marschallinseln, sowie auf den Karolinen, Ladronen, Marianen und Marquesas. Wenigstens fand O'NEILL Atuona auf den Marquesainseln malariafrei. Über Ralick, Ratak, Tarawa, Lagunen, Phönix, Tokelau, Freundschafts, Cook, Gesellschafts und Tuamotu waren mir keine Berichte zugängig.

b) Verbreitung der einzelnen Fieberarten.

Allgemeines. Über die Verbreitung der einzelnen Fieberarten sind wir erst in einigen Erdstrichen unterrichtet. Im allgemeinen läßt sich so viel sagen, daß die Tertiana an der Peripherie des Verbreitungsgebietes die bei weitem vorherrschende Fieberform ist, während das Tropenfieber gegen den Äquator hin erheblich zunimmt und in manchen tropischen Gegenden so überwiegend vorkommt, daß die anderen beiden Fieberarten vollkommen nebensächlich erscheinen. Das ist z. B. an der ganzen westafrikanischen Küste der Fall.

Eine besondere Stellung nimmt die Quartana ein. Die Quartana ist diejenige Fieberart, die am seltensten ist. Dazu kommt, daß sie nicht wie die Tertiana von den Polen nach dem Äquator hin allmählich abnimmt, sondern daß sie herdweise auftritt. Auf der nördlichen Halbkugel ist ihre eigentliche Verbreitungszone das Mittelmeergebiet. Im Tropengürtel erscheint sie ausgesprochen herdweise. An der westafrikanischen Küste tritt sie nur in Bathurst und an der Goldküste stärker hervor, erscheint aber auffällig häufig auf der westindischen Insel Antigua (FREEMANN, zit. nach MANSON), ferner in Nordbengalen (HOPE)[23], wird in Assam viel häufiger als die Tertiana angetroffen, ist aber auf den Sundainseln wieder selten, um an der Nordküste von Deutsch-Neuguinea wieder häufiger zu werden und schließlich auf der zu den Frenchinseln (Bismarckarchipel) gehörigen Insel Merite als alleinherrschende Fieberform aufzutreten.

Im besonderen stellen sich die Verhältnisse etwa folgendermaßen:

1. Europa. Im nördlichen Europa ist die Tertiana die fast allein auftretende Fieberform, die Quartana ist selten. So fand z. B. SCHOO[1] unter Hunderten von Tertianen in Nordholland keine einzige Quartana, während sie in Südholland vorkommt. Das Tropenfieber fehlt vollkommen und tritt in Mitteleuropa erst südlich einer Linie auf, die von den Alpen und Karpathen gebildet wird. So finden wir endemisches Tropenfieber schon in Klausenburg 47° n. Br. (JANCSÓ)[24]. In Teslić Bosnien fand HOVORKA[25] Tertiana:

Quartana : Tropica = 13:16:14. In Szerb-Csanád an der Maros (Ungarn) kommt nach KORECK[26] sehr viel Tertiana, nur einzelnes Quartana- und Tropicafieber vor; in Pola nach LIEHM[27] 62,3% Tertiana, 8,3% Quartana, 29,4% Tropica, in San Michele di Leme bei Rovigno nach SCHAUDINN[3] Tertiana : Quartana : Tropica = 27 : 2 : 8 (1901); im Jahre 1902 aber = 6 : 8 : 10 und viel Mischinfektionen. In Südeuropa hingegen nimmt das Tropenfieber (Sommer-Herbstfieber der Italiener) bereits eine dominierende Stellung ein. Italien und Griechenland, die Dobrudscha haben besonders schwer unter ihm zu leiden.

2. Asien. In Jerusalem finden sich nach CROPPER[20,21] Tertiana 20%, Tropica 68%, Quartana 4%, nicht zu bestimmen 8%. Nach HOPE[23] stellt sich in Pabna (Nordbengalen) das Verhältnis Tertiana : Tropica : Quartana = 217 : 547 : 933; in Ceylon nach FERNANDO[28] 99% Tropica, 1% Tertiana, 0% Quartana. In Niederländisch-Indien haben wir nach KIEWIT DE JONGE[29] für Java folgende Zahlen: Tertiana 36,7%, Quartana 5,6%, Tropica 51,6%, Mischinfektionen 6,1%; nach KUNST[30]: Tertiana 44,6%, Quartana 3,4%, Tropica 48%, Mischinfektionen 4%; nach ABRAHAMSZ[31] in Sindanglaia (Java): Tertiana : Quartana : Tropica = 1 : 17 : 9 mit einzelnen Mischinfektionen; nach VON DEM BORNE[32,33] in Magelang (Java): Tertiana 64,8%, Quartana 1,8%, Tropica 29,7% mit 3,6% Mischinfektionen. In Koepang (Timor) und auf Amboina herrscht die Malaria stark, auf letzterer Insel meist Tertiana (Geneesk. Tijd. Nederl. Indië 1903, Deel XLIII, p. 181, 71/2, 699), in Banda ist die Malaria hingegen schwächer vertreten, erscheint vorzugsweise zur Zeit des SW.-Monsuns und besteht vorwiegend in Tertian-, sehr viel weniger in Quartanfiebern, während die Tropica fehlt (LOUWERIER[34]). Auf Ceram ist viel Malaria (derselbe). Auf den Philippinen haben wir nach CRAIG[35] Tertiana 22,5%, Quartana 0,5%, Tropica 77%; in Bangkok nach CAMPBELL HIGHET[36] Tertiana 73%, Quartana 0%, Tropica 27%; in Selangor nach TRAVERS[37] Tertiana : Tropica = 25,5% : 72,5%, 2% Mischinfektionen. Quartana fehlt; in Hongkong nach BELL und STEWARD[38] Tertiana 11,4%, Quartana 0,4%, Tropica 83,2%, Mischinfektionen 50%; in Shanghai nach DANSAUER[39] fast nur Tertiana, 7% Tropica, keine Quartana. In Hosan (Insel Formosa) nach TSUZUKI[40] stellt sich Tropica auf 89,4%, Tertiana auf 8,5%, Mischinfektionen zwischen beiden auf 2,1%. Im Jangtsetale herrscht laut Mar.-San.-Ber. 1901/02 vorwiegend Tertiana. MIYAJIMA & HIRANO[40a] fanden in Japan nur Tertiana.

3. Afrika. In Nordafrika ist durchschnittlich das Tropenfieber die vorherrschende Fieberform. Die Quartana ist nach den Angaben BRAULTS[41] in der Kabylie verhältnismäßig häufig, die Tertiana steht der Tropica nur wenig nach. In Westafrika aber: Senegambien, Goldküste, Lagos, Kamerun*) bis hinunter nach Deutsch-Südwestafrika beherrscht die Tropica das Bild vollkommen. WELLMAN[8] fand in Bihé (Benguella) fast nur Tropica. Tertiana und Quartana kommen nur in einzelnen Fällen zur Beobachtung. Anders liegen die Verhältnisse auf den der Westküste vorgelagerten Kapverdischen Inseln. ZIEMANN[14] fand in Porto Grande nur Tertiana. Tropica und Quartana fehlen. In Bathurst (Westafrika) fand DUTTON[42] 31,8% Quartana, 2,6% Tropica und 65,6% Tropica. In Togo stellt sich das Verhältnis von Tertiana : Tropica : Quartana = 0 : 148 : 16 (KRÜGER[43]). In Südwestafrika hingegen findet sich nach VAGEDES[9-11] (Franzfontein) und BERG[44]

---

*) Der Marine-Sanitäts-Bericht 1901/02 gibt für Kamerun au »Wolf« Tertiana: Tropica: Quartana = 1 : 20 : 3, auf »Habicht« eine Tertiana und sonst nur Tropica.

fast nur Tropica. Tertiana ist selten*). Quartana fehlt. In Natal (Durban) bei der Epidemie von 1905 wurden 20% Tropica und 80% Tertiana beobachtet[12]. Für Deutsch-Ostafrika haben sich nach den Untersuchungen von R. Koch, Panse[46] und Ollwig[45] folgende Zahlen ergeben: R. Koch**) 63 Fälle von Tropica, 7 Fälle von Tertiana, 1 Fall von Quartana***), 2 Mischinfektionen (Tropica + Tertiana). Tanga: Tertiana 15,3%, Tropica 82%, Quartana 3,2% (Panse[46]). Dar es Salam: Tertiana 4 Fälle, Tropica 53 Fälle, Quartana 7 Fälle. Hinterland von Dar es Salam: Tertiana 7,5%, Tropica 80,5%, Quartana 12% (Ollwig). In Uganda ist nach Castellani und Low[47] die Tropica die verbreitetste Fieberform. Tertiana ist selten, Quartana fehlt. Entsprechendes berichtet Hearsey[48]. Nach Balfour kommt im Sudan und namentlich im Gebiet des Bahr el Ghazahl die Quartana nicht vor. Die Tropica überwiegt die Tertiana bei weitem[49].

4. Amerika. Über Amerika waren mir nur wenig Berichte zugängig, die prozentuarische Verhältniszahlen der einzelnen Fieber gaben. Bemerkenswert ist, daß sowohl in New York als auch in San Francisco das Tropenfieber seit dem spanisch-amerikanischen Kriege endemisch aufgetreten ist. Während ferner nach Hartsock[50] in Puerto Rico nur Tropica und Tertiana vorkommen†) tritt nach Freemann (cit. n. Manson) in Antigua die Quartana auffallend häufig auf. Auf St. Lucia hingegen fehlt sie wiederum fast ganz, und das Tropenfieber ist nach den Untersuchungen von Gray und Low[51] die vorherrschende Fieberform. Das Verhältnis stellt sich Tropica : Tertiana : Quartana = 55 : 6 : 1; in Panama nach Brewer: Tropica 47%, Tertiana 48%, Quartana $1/4$%, Mischinfect. $4 3/4$%.

5. Australien und Ozeanien. Aus den deutschen Schutzgebieten liegen folgende Beobachtungen vor. R. Koch fand auf der zu den Frenchinseln (Bismarckarchipel) gehörigen Insel Merite nur Quartana. Dempwolff[22] fand die Insel Maty (Nordküste von Neuguinea) nur mit Tropica infiziert, in der Astrolabe-Bay (Neuguinea) $2/6$ Tertiana, $3/6$ Quartana, $1/6$ Tropica; am Hüongolf (Neuguinea) Tertiana : Quartana : Tropica = 6 : 4 : 3; auf der Gazellehalbinsel (Neupommern) Tertiana : Quartana : Tropica = 10 : 8 : 1.

B. Geschichtliches.

In bezug auf die Geschichte der Malariaforschung ist nichts nachzutragen.

II. Die menschlichen Malariaparasiten.

In die Nomenklatur der Malariaparasiten ist von den Zoologen Schaudinn und Lühe, der vielumstrittene und unbezeichnende Name, Plasmodium, auf Grund der zoologischen Nomenklaturgesetze wieder eingeführt worden. Leider kommen auf Grund dieser Gesetze dann zum Teil direkt widersinnige Bezeichnungen zustande. »Aber die Nomenklaturregeln verlangen gar nicht, daß der Name bezeichnend ist, wohl aber, daß er, wenn einmal gegeben, nach

*) Nach dem Sanitätsbericht der Schutztruppe (1901/02) ist Tertiana nicht so selten.

**) Reisebericht 1898, S. 95.

***) Stammte wahrscheinlich nicht aus Deutsch-Ostafrika.

†) Nach dem Bericht der Anämie-Kommission (Anemia in Porto Rico, San Juan 1904) herrscht die Tertiana bei weitem vor. Tropica wird nur an einzelnen Plätzen angetroffen.

bestimmten Prioritätssätzen beibehalten wird« (SCHAUDINN). Nach den Nomenklaturgesetzen sind die zoologisch richtigen Namen folgende:

1. **Plasmodium vivax** (GRASSI und FELETTI), Vulgärname: Tertianparasit.
2. » **malariae** (LAVERAN) Vulgärname: Quartanparasit.
3. » **immaculatum** (GRASSI und FELETTI), Vulgärname: Tropenfieberparasit.

Während LAVERAN nach wie vor auf dem Standpunkte steht, daß der Malariaparasit polymorph, aber einheitlich ist, erkennen die meisten übrigen Autoren*) die Trennung in die drei eben angeführten Arten an (vgl. Bd. I, S. 714) und sind sich nur nicht darüber einig, ob der Tropenfieberparasit einheitlich ist oder nicht.

So sehen z. B. R. KOCH, THAYER, HEWETSON und der Verfasser den Tropenfieberparasiten als einheitlich an. MARCHIAFAVA und BIGNAMI sind geneigt, zwei Tropenfieberparasiten zu unterscheiden, den der Quotidiana und der Tertiana maligna. GRASSI unterscheidet zwei: Laverania und immitis. Er nimmt deshalb die Möglichkeit einer Verschiedenheit der einzelnen Tropicaparasiten an, weil in Norditalien das Tropenfieber sehr milde, in Mittel- und Süditalien aber schwer verläuft. Zoologisch aber wären die beiden Varietäten nicht zu unterscheiden. SCHAUDINN schließt sich dieser Ansicht an. MANNABERG unterscheidet drei: einen pigmentierten Quotidianparasiten, einen unpigmentierten und den Parasiten der Tertiana maligna. MANSON tut das gleiche. ZIEMANN[52a] nimmt zwei Varietäten des Tropicaparasiten an.

A. Entwicklung der Malariaparasiten im menschlichen Blute.

1. Plasmodium vivax (GRASSI und FELETTI).

Vulgärname: Tertianparasit.

α) Schizonten.

Beim Tertianparasiten ist es SCHAUDINN[53] gelungen, die feineren Vorgänge bei der Kernteilung der Schizonten klarzulegen und sowohl das Eindringen der jungen eben entstandenen Parasiten (Merozoiten) als auch das Eindringen der Sichelkeime (Sporozoiten) des Tertianparasiten in die roten Blutkörperchen zu beobachten.

a) Kernteilung bei den Schizonten.

Der Kern des 24—36 Stunden alten Parasiten beginnt sich aufzulockern und zu vakuolisieren, so daß er schließlich einem feinen Netzwerk gleicht. Später bildet sich eine Äquatorialplatte (Kernplatte), die sich spaltet und deren Tochterplatten auseinander rücken. Die neugebildeten Tochterkerne teilen sich sofort wieder. Doch ist die Bildung einer Äquatorialplatte schon nicht mehr deutlich, und schließlich erfolgt die Kernvermehrung durch direkte und sogar multiple Kernzerschnürung. Die zur Ruhe gekommenen Tochterkerne sind rund oder oval und haben glatte Ränder (vgl. beistehende Figuren).

*) In jüngster Zeit ist v. GORKOM[52] mit einer großen Arbeit für die Unität der Malariaparasiten eingetreten.

a b c

d e f

g h i

Fig. 1. Feinere Vorgänge bei der Chromatinteilung des ungeschlechtlichen Tertianparasiten (Schizonten). *a—d* beginnende Auflockerung des Kernes, *e* vollendete Auflockerung des Kernes zu einem Netzwerk, *f* u. *g* Bildung der Äquatorialplatte, *h* u. *i* Auseinanderrücken der neugebildeten Chromatinteile. 2200mal. Nach SCHAUDINN.

b) Das Eindringen der Merozoiten in die roten Blutkörperchen gibt die Fig. 2 wieder, während Fig. 3 die Formveränderungen zeigt, die die eben entstandenen jungen Parasiten im Blutserum eingehen.

Fig. 2. Eindringen des jungen Tertianparasiten (Merozoiten) in das rote Blutkörperchen. 1000mal. Nach SCHAUDINN.

Fig. 3. Junge Merozoiten des Tertianparasiten im frischen Präparat in verschiedenen Bewegungsstadien. 2000mal. Nach SCHAUDINN.

c) Eindringen der Sichelkeime (Sporozoiten) in die roten Blutkörperchen und ihre weitere Entwicklung.

Nach SCHAUDINN[53] brauchen die Sichelkeime des Tertianparasiten etwa $^3/_4$—1 Stunde, um in ein rotes Blutkörperchen einzudringen. Der eingedrungene Sichelkeim (Sporozoit) ist von einem eben eingedrungenen, jungen, im Blute gebildeten Parasiten (Merozoiten) nicht zu unterscheiden. Nach 3—5 Stunden entwickelt sich bereits neben dem Kern die kleine Ernährungsvakuole. Dadurch erhält der Parasit Ringform. Da die Ernährungsvakuole dicht neben dem Kern liegt, ist sie oft für die achromatische Zone erklärt worden. Die ersten Pigmentkörnchen

treten bereits bei 4—6 μ großen Parasiten an der Stelle des stärksten Stoffwechsels, der Kerngrenze, auf und lassen sich im polarisierten Lichte leicht als glänzende Pünktchen erkennen. Zuerst wächst nur das Plasma. Nach 24—36 Stunden sind die amöboiden Bewegungen am lebhaftesten. In dieser Zeit beginnen die Kernveränderungen. Der Kern lockert sich auf, wird netzförmig und macht dann die oben (S. 393) beschriebenen Stadien in den letzten 12—2 Stunden vor dem Anfall durch.

Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den Parasiten.

Die Frage, ob die Malariaparasiten in oder auf den roten Blutkörperchen liegen, ist durch SCHAUDINNS Untersuchungen mit Sicherheit bis jetzt für den Tertianparasiten entschieden. In bezug auf den Tropicaparasiten liegen Beobachtungen von LEWKOWICZ[54], MARCHOUX[55], MAURER[56] und CHRISTY[57] vor. LEWKOWICZ ist der Ansicht, daß der Tropicaparasit auf den roten Blutkörperchen liegt*), denn er läßt sich durch Druck von den Blutkörperchen abquetschen, ohne daß diese einreißen**). Die Lage des Tropicaparasiten auf den roten Blutkörperchen erklärte auch die Erscheinung, daß dieser Parasit so leicht wandständig in den Kapillaren innerer Organe würde. Die infizierten Blutkörperchen klebten einfach an. Nach MARCHOUX (1897)[55] und MAURER (1902)[56] hingegen liegen die Tropicaparasiten nur zu Anfang ihrer Entwicklung auf den roten Blutkörperchen und dringen später mit Hilfe zweier Pseudopodien in die Blutkörperchen ein. THAYER[59] nimmt an, daß die Malariaparasiten im allgemeinen deshalb innerhalb der roten Blutkörperchen liegen, weil ihre Umrisse stets verwaschen sind, weil die Pseudopodien nie über den Blutkörperchenrand hinausragen und weil man das Austreten aus den roten Blutkörperchen beobachten kann. Mit Sicherheit kann man jedenfalls beobachten, daß die Halbmonde innerhalb der roten Blutkörperchen liegen.

β) Gameten.

Über den Entwicklungsgang der Tertiangameten haben SCHAUDINN[53] und RUGE[60] gearbeitet. Obgleich der erstgenannte Autor seine Untersuchungen vorwiegend an frischen Präparaten anstellte, während der letztere nur gefärbte Präparate verwendete, so stimmen die Ansichten der beiden Untersucher darüber, welche Jugend- und halberwachsene Formen als Gameten anzusehen sind, doch ziemlich überein. Nur für die Dauer der Entwicklung besteht ein erheblicher Unterschied.

SCHAUDINN[53] nimmt auf Grund seiner Untersuchungen an, daß die Tertiangameten etwa doppelt so viel Zeit zu ihrer Entwicklung brauchen als die Tertianschizonten. RUGE kam aber auf Grund genauer Zählungen zu dem Resultat, daß die Entwicklungsdauer von Schizonten und Gameten gleich ist. Er fand nämlich, daß nach einem Anfall immer der größte Teil der Tertiangameten verschwindet. Im Beginn des nächsten Anfalles sind aber ungefähr ebensoviel Gameten vorhanden wie beim Beginn des vorangegangenen Anfalls. Es müssen also in der Zeit zwischen zwei Anfällen die Gameten ebenso wie die Schizonten zur vollen Entwicklung kommen.

---

*) OKINTSCHITZ (1894)[58] nahm dasselbe an, weil sich die Tropicaparasiten so auffallend stark färben.

**) Bei den großen Parasitenarten kann man aber bei der gleichen Prozedur das Einreißen und nachherige Aufquellen der Blutkörperchen beobachten. Deshalb liegen sie innerhalb der Blutkörperchen (LEWKOWICZ).

Den Entwicklungsgang der Tertiangameten kann man am besten an Präparaten studieren, die nach Romanowsky gefärbt sind. Die ringförmigen Gameten sind dadurch als solche zu erkennen, daß ihr Chromatinkorn innerhalb des Plasmaringes gelagert, ist und daß sie viel stärker pigmentiert sind als gleich große Schizonten. Die halberwachsenen Gameten zeichnen sich durch starre, wenig gegliederte Formen und reichliches Pigment aus. Sie nehmen mit Vorliebe eine Art Ringform an und erscheinen sehr oft als stark pigmentierte, große,

Fig. 4. Entwicklung des Tertian-Mikrogametocyten nach Schaudinn. Romanowskyfärbung 1000mal.

plumpe Ringe*). Die abenteuerlichen, zerrissenen Formen der halberwachsenen Schizonten fehlen vollkommen. Die erwachsenen Formen endlich sind die bekannten, auf S. 717 und 724 Bd. I beschriebenen Gebilde (Sphären).

Eine Unterscheidung zwischen männlichen und weiblichen Formen ist erst bei halberwachsenen Parasiten mit Sicherheit möglich.

Fig. 4 stellt die Entwicklung des männlichen und Fig. 64—69 auf Tafel VIII die Entwicklung der weiblichen Tertiangameten dar.

B. Entwicklung der Malariaparasiten in den Anophelinen.

a) Auch die feineren Vorgänge bei der Befruchtung der Tertianparasiten im Mückenmagen sind von Schaudinn[53] eingehend studiert worden. Danach verliert zunächst das Pigment des Makrogameten im Mückenmagen seine Beweglichkeit. Etwa 10—20 Minuten nach dem Saugen wölbt

1 2 3 4

Fig. 5. Befruchtungsvorgang beim Tertianparasiten nach Schaudinn, 1000mal. Nr. 1 Vorwölben der Kernsubstanz des Makrogameten, Nr. 2 Makrogamet mit abgeschnürter Kernsubstanz (Reduktionskörper), Nr. 3 Eindringen des Mikrogameten in den Makrogameten. Nr. 4 der befruchtete Makrogamet ist zum Ookineten geworden. Unter ihm liegen einzelne durch eine Absonderung des Makrogameten gelähmte Mikrogameten.

die Kernsubstanz des Makrogameten einen kleinen buckelartigen Höcker vor, der nach 5—10 Minuten als ganz kleines Klümpchen abgeschnürt wird und dann zerfällt (Reduktionserscheinung). Die ausgestoßene Kernsubstanz dient wahrscheinlich zur Anlockung der Mikrogameten, weil nur in der Nähe reduzierter Makrogameten die Mikrogameten zu finden sind. Nun streckt der re-

*) Das Chromatin ist zwar entweder in eine Anzahl feinster Körnchen oder Fäden aufgelöst, bleibt aber bis zuletzt ein Ganzes und zeigt niemals Teilungserscheinungen, wie das bei den Schizonten der Fall ist. (Vgl. Taf. VIII, Fig. 68—70.)

duzierte Makrogamet einen Plasmahügel nach Art eines Empfängnishügels aus, und sobald dort ein Mikrogamet kleben bleibt, wird er blitzartig schnell mit dem letzteren in das Plasma eingezogen. Um Überfruchtung zu verhindern, sondert der befruchtete Makrogamet sodann eine gallertartige Substanz ab, durch welche später ankommende Mikrogameten gelähmt werden.

b) Einfluß verschiedener Temperaturen und Ernährungsweisen auf die Entwicklung der Malariaparasiten in den Anophelinen.

Schon auf S. 734 in Bd. I konnte die Beobachtung VAN DER SCHEERS[61] erwähnt werden, daß sich die Tertianparasiten in der Mücke weiter entwickelten, selbst wenn die Temperatur vorübergehend auf 12° C, ja 9° C sinkt, wenn nur hohe Anfangstemperaturen vorhanden waren. War die Entwicklung der Malariaparasiten in der Mücke einmal eingeleitet, so ging sie trotz der vorübergehend niedrigen Temperaturen weiter vonstatten. Diese Beobachtung ist inzwischen durch SCHOO[1] und JANCSÒ[24] bestätigt worden, und zwar von letzterem Autor auch für den Tropenfieberparasiten. Besonders wichtig ist, daß nach JANCSÒS Beobachtungen auch die unter vorübergehend niedrigen Temperaturen entwickelten Sichelkeime virulent sind.

SCHOO gibt ferner an, daß in Nordholland die Weiterentwicklung der Tertianparasiten bei vorübergehend niedrigen Temperaturen nur dann weiter ging, wenn die Anfangstemperatur wenigstens 20° C betragen hatte. Bei einer ständigen Temperatur von 25° C erschienen die Sichelkeime nach 14 Tagen in den Speicheldrüsen. Bei 20° C bildeten sich aber erst nach 20 Tagen sichelkeimhaltige Cysten an der Magenwand, und bei 17°—15° C sogar erst nach 53 Tagen. Bei 15° C ständiger Temperatur entwickelt sich der Tertianparasit nicht mehr. Der Quartanparasit hingegen, der am schwierigsten in den Anophelinen zu züchten ist, gedeiht bei 19° und 20° C recht gut, entwickelt sich aber sowohl bei 16,5° C (GRASSI) als auch bei 30° C nicht mehr (JANCSÒ). KINOSHITA hat allerdings in Formosa auch während der heißen Zeit Quartanfieber beobachtet. Er spricht sich aber nicht darüber aus, ob es Neuerkrankungen waren.

Neben der Temperatur scheint auch noch die Nahrung der Mücken Einfluß auf die Entwicklung der Malariaparasiten zu haben. Wenigstens gelang SCHOO[1] die Infektion von Anophelinen, die lediglich mit destilliertem Wasser gefüttert waren, sehr viel sicherer, als von solchen, die mit Apfelschnitten gefüttert wurden.

Black spores (ROSSsche Keime). Neben den in ihrer Bedeutung bekannten Sichelkeimen finden wir noch andere Gebilde, über deren Bedeutung noch keine rechte Klarheit herrscht. Es sind das die black spores. Man findet sie sowohl in den Cysten am Magen als auch in den Speicheldrüsen. Sie stellen braungelbe bis braunschwarze, **S**-förmig gekrümmte oder kommaförmige Gebilde dar, die etwas länger als ein Sichelkeim, aber wenigstens doppelt so breit sind (vgl. Atlas, Tafel IV, Fig. 129). Sie liegen wie Sichelkeime in Cysten zusammen, und die aus black spores bestehenden Cysten erscheinen infolgedessen schwarz. Sie können ebenso wie die sichelkeimhaltigen Cysten bereits mit schwacher Vergrößerung (Leitz, Obj. 3) deutlich erkannt werden. Die einzelnen ROSSschen Keime sind nicht immer gut entwickelt. Manchmal erscheinen sie in Form plumper brauner Stäbchen, die nur halb so groß als eine vollentwickelte schwarze Spore sind. Manchmal trifft man sie auch zusammen mit normalen Sichelkeimen in ein und derselben

Cyste an. Ross nahm daher an, daß die schwarzen Sporen sich aus Sichelkeimen entwickeln. Verfasser konnte dadurch, daß er Cysten mit gelben und braunen Sichelkeimen (vgl. Atlas, Tafel IV, Fig. 127), sowie Übergangsformen zwischen diesen braunen Sichelkeimen und den schwarzen Sporen fand, diese Ansicht von Ross zur Gewißheit erheben. Ob aber die schwarzen Sporen Degenerationsprodukte sind oder nicht, ist noch nicht sicher. Denn sie halten sich im hängenden Tropfen bei Zimmertemperatur $^5/_4$ Jahre und länger unverändert, werden aber bei Bruttemperatur schon nach 14 Tagen eiförmig. Fütterungsversuche an Mückenlarven haben bis jetzt noch zu keinem Resultat geführt.

III. Die bei der Übertragung der menschlichen Malariaparasiten in Betracht kommende Mückenart.

Die Fortschritte, die in bezug auf Verbreitung, Entwicklungsgang, Anatomie und Lebensgewohnheiten der Anophelinen gemacht worden sind, sind zwar nicht unbedeutend, stehen aber einer Entdeckung, nämlich dem Auffinden natürlicher Feinde der Mückenlarven, an praktischer Wichtigkeit nach.

Eine Übereinstimmung in der schwierigen Frage der Bestimmung der Anophelinen ist aber trotz der Monographien von Giles[62], Theobald[63] und Blanchard[64] sowie der Arbeiten von Dönitz[65] noch nicht erzielt worden, und doch ist eine sichere Bestimmung der Anophelinen ein dringendes Desideratum, da man mittlerweile erkannt hat, daß nicht alle Anophelinen die Malariaparasiten weiter entwickeln.

Ich stelle im folgenden zunächst zusammen, was über die Verbreitungsweise der Anophelinen bekannt geworden ist, und lasse im Anschluß daran die übrigen Fortschritte in der Erkenntnis über die Anophelinen folgen.

1. **Verbreitung der Anophelinen.** Die Anophelinen sind weit über die Erdoberfläche verbreitet. Wir finden sie nicht nur in der heißen, sondern auch in der gemäßigten und kalten Zone. So sind sie sowohl in Alaska als auch in Grönland gefangen worden. Aber die Intensität ihrer Verbreitung ist sehr verschieden. Während sie z. B. im nördlichen Europa den Culiciden gegenüber zurücktreten, überwiegen sie in anderen Erdstrichen derartig, daß sich unter 100 Culiciden etwa 75 Anophelinen, ja 90 Anophelinen finden. Das erstere ist nach den Berichten von Strachan[66] in Lagos der Fall, das letztere in den auf der Alluvialebene der Astrolabebai (Deutsch-Neuguinea) gelegenen Bogadjimdörfern (Dempwolff[22]) und an einzelnen Plätzen Madagaskars, z. B. in Tsiafohy auf dem Hochland von Imérina (Laveran[17]).

Bemerkenswert ist, daß die Anophelinen mit zunehmender Höhenlage abnehmen und schließlich ganz fehlen. Die Grenze ihres Vorkommens schwankt in den verschiedenen Erdgegenden je nach deren Lage zum Äquator und nach der Art der Erhebungen. Während in Europa Anophelinen nur bis zu einer Höhe von 1100 m gefunden worden sind (von Galli-Valerio und Rochaz im Rhonetale[67]), kommen sie nach Daniels[68] an der Ugandabahn noch in 1800 m Höhe vor. Sie fehlen aber in dem benachbarten Deutsch-Ostafrika, wie Steuber[69] feststellte, schon in 1400 m Höhe (Gebirge von Westusambara und Uruguru). Anderseits finden sie sich noch in Neulangenburg

am Nyassasee in 1560 m Höhe. Dieses verschiedene Verhalten hat seine Ursache in der verschiedenen Konfiguration der betreffenden Gegenden. Die Gebirge von Westusambara und Uruguru steigen unvermittelt und steil, »festungsartig« aus der Ebene auf. Da fehlen die Anophelinen schon in 1400 m Höhe, während sie da, wo das Land allmählich ansteigt, wie nach dem Nyassasee hin, eine bedeutendere Höhe erreichen. Im Hinterlande von Kamerun fand ZIEMANN[70] die Verbreitungsgrenze der Anophelinen am Westrande des Manenguba-gebirges in Mu-Ebach (1540 m), während sie in Njasosso am Kupéberg (850 m) noch vorkamen. Culiciden hingegen wurden noch in 1600 m Höhe angetroffen. Am Kamerunberg (Buea) selbst vermißte er die Anophelinen aber bereits in 900 m Höhe. Während sie in der Molivepflanzung bei Victoria in 229 m Höhe noch sehr häufig waren, wurden sie in 260 m Höhe auf der Boanapflanzung schon selten. LAVERAN[17] hingegen berichtet, daß der A. squamosus noch massenhaft in Antananarivo (Madagaskar) in 1350 m Höhe vorkommt.

Fig. 6. Eier von Anopheles maculip. (Meigen). Nat. Größe. Nach SCHOO.

Auch fehlen die Anophelinen oft auf Inseln, und das ist eine für die Malariaepidemiologie außerordentlich wichtige Tatsache.

2. **Entwicklungsgang** (Eier, Larven und Puppen). Aus den wetzsteinförmigen, mit einer Schwimmhaut versehenen, zirka 3/4 mm großen,

a b c

d e f

Fig. 7. Eier verschiedener Anophelinenarten. Stark vergrößert. Nach STEPHENS und CHRISTOPHERS. *a* M. culicifacies, *b* C. pulcherrima, *c* M. rossi, *d* N. stephensi, *e* M. turkhudi, *f* N. maculipalpis.

einzeln nebeneinander auf der Wasseroberfläche liegenden Eiern kriechen nach etwa 2—3 Tagen die jungen Larven aus. Die Zeit, die vom Ablegen des Eies bis zum Ausschlüpfen des geflügelten Insektes verläuft, ist sehr verschieden und hängt von der Temperatur und den Nahrungsverhältnissen ab. So gibt GRASSI[71] für den A. maculipennis 25—27 Tage Entwicklungsdauer bei eine Temperatur von 25—28° C an; SCHOO[1]

hingegen für Nordholland (Krommenie) 50 Tage. Für die Anophelinen der westafrikanischen Küste geben STEPHENS & CHRISTOPHERS[72] nur 9 bis 14 Tage, und der in Dar es Salam vorkommende Anopheles merus und

Larve von Aeschna, mit hervorgeschnellter Unterlippe eine Anophelеslarve ergreifend.

Larve von Agrion

Larve von Libellula

Notonecta glauca (Unterseite)

Notonecta glauca (Oberseite)

Larve von Chloëdiptera

Larve von Aeschna

E. Stender del. 1905. Fig. 8. Mückenlarvenfeinde. (Ungefähr nat. Gr.)

hebes Doc. braucht nach OLLWIG[45] sogar nur 8 Tage für die Entwicklung vom Ei bis zum geflügelten Insekt.

Während die Eier der Anophelinen ziemlich widerstandsfähig sind und der Austrocknung 6—10 Tage widerstehen, gehen die Larven auf dem Trocknen in wenigen Stunden zugrunde. Ebenso sterben sie in Gewässern ab, die mit einer Eisdecke überzogen sind, denn diese nimmt ihnen die Möglichkeit zu atmen. Deshalb können die Larven gewöhnlich auch nicht überwintern. Nur wenn sie sich in eisbedeckten Gewässern zwischen Schilf- und Carexvegatation flüchten können, sind sie imstande zu überwintern, weil die Eisdecke sich nicht ganz dicht um die Schilfstengel schließt und somit den Larven Möglichkeit zum Luftschöpfen bleibt (GALLI-VALERIO)[73]. Ähnlich wie eine Eisdecke wirkt eine Decke von Wasserlinsen. Auch sie nimmt den Larven die Möglichkeit des Atmens, und daher sind von Wasserlinsen überzogene Tümpel frei von Larven. Die Larven sind also imstande in Gegenden, in denen es im Winter nicht friert, z. B. bereits in Italien, zu überwintern. Sie entwickeln sich dann während dieser Zeit nicht weiter. Sie bleiben Larven und gehen nicht nicht ins Puppenstadium über. Dasselbe beobachtete STEPHENS während der kalten Jahreszeit in Mian-Mir (Ostindien, nördliche Provinzen), ebenso GILES[62].

Fig. 9. Blatt von Utricularia vulgaris mit gefangenen Larven. 4mal vergr. Nach EYSELL.

Als **Feinde der Larven** haben sich Notonekten (Rückenschwimmer), Libellenlarven, ferner Schwimmkäfer und ihre Brut, Wasserwanzen und deren Larven, Wasserskorpione (Nepa cinerea), die Nadelwanze (Ranatra linearis), die gemeine Schwimmwanze (Naucoris cimicoïdes), die gestreifte Ruderwanze (Corixa striata) (Zit. nach EYSELL) und kleine Fische erwiesen, während Frösche und Kaulquappen sich nicht an der Larvenvertilgung beteiligen. Bei uns zulande sind als Mückenlarvenvertilger bekannt: Bitterlinge, Karauschen, Moorkarpfen und Rotaugen, in Brasilien der Barrigudo. Von fleischfressenden Wasserpflanzen kommen nach EYSELL[74] in Betracht die Utricularien, die mit ihren einen Reusenapparat enthaltenden Blasen die Larven unter Wasser festhalten und ersticken. In warmen Ländern kommen noch Aldrovandia vesiculosa (zu den Sonnentaugewächsen gehörig) und Genslisea ornata hinzu.

3. **Anatomie und Physiologie.** Bemerkenswert ist die Untersuchung SCHAUDINNS[75] über die Entstehung der Quaddel beim Mückenstich. Bisher nahm man an, daß diejenige Substanz, die beim Mückenstich die Quaddel hervorruft, in den Speicheldrüsen abgesondert würde, und zwar glaubte MACLOSKIE[76] den mittleren Drüsenlappen, der sich in seinem Bau etwas von den Seitenlappen unterscheidet, als den Giftlappen bezeichnen zu können. Nach den Untersuchungen von SCHAUDINN kommt aber dem Mittellappen diese Funktion nicht zu. SCHAUDINN verrieb

nämlich die Speicheldrüsen in Kochsalzlösung und spritzte sich diese Mischung unter die Haut. Danach entstanden keine Quaddeln. Wohl aber entstanden Quaddeln, sobald er die in den Saugmagen enthaltenen Sproßpilze unter die Haut brachte.

4. **Lebensgewohnheiten.** a) Flugweite. Auf S. 744, Bd. I ist bemerkt, daß die Angaben über die Flugweite der Anophelinen zwischen 200 m und 5500 m schwanken. Der erstere Wert stellt ebenso wie der letztere eine Ausnahmeerscheinung dar. Man wird vielmehr nach den Beobachtungen von STEPHENS[72] & CHRISTOPHERS[72], ZIEMANN[77], SCHAUDINN[3], HORNIKER[78],

Fig. 10. Eriocaulon vaginatum Kcke. Brasilianische Sumpfpflanze, welche Mückenlarven beherbergt. Größte Länge der Blätter etwa 30 cm. Nach LUTZ.

MÜHLENS[79], OLLWIG[45], DEMPWOLFF[22] und FRIEDRICHSEN[80] die durchschnittliche Flugweite auf 1 km, höchstens $1^1/_2$ km ansetzen können. Dabei sind lokale Verhältnisse zu berücksichtigen. So fliegen z. B. die Anophelinen in offenem Gelände durchschnittlich weiter als auf dem Gebiete einer eng bebauten Stadt. Für offenes Gelände (Dörfer) nimmt STEPHENS[72] eine Flugweite bis 1400 m an, denn in dieser Entfernung von den Brutplätzen fand er in Westafrika nur 0—5% Malariainfizierte. Näher heran stieg die Prozentzahl der Malariainfizierten schon auf 50 bis 70%. DEMPWOLFF[22] aber fand in Vlavolo (Gazellehalbinsel) ebenfalls in offenem Gelände, daß die Flugweite der Anophelinen nicht über

1 km hinausging. Das in dieser Entfernung vom nächsten Süßwasser platz abgelegene Gehöft war malariafrei, während die anderen, näher am Wasser gelegenen alle malariainfiziert waren. MÜHLENS[79] konnte in der Südsee sogar bei einer Entfernung des Ankerplatzes von nur 800 m vom Lande nie Anophelinen an Bord finden*).

In dem dicht bebauten Gelände einer Stadt (Freetown) gibt STEPHENS[72] die Flugweite der Anophelinen auf 900 m an.

b) Brutplätze. Es ist festgestellt worden, daß einige Anophelinenarten auch in schmutzigem oder in salzhaltigem Wasser ihre Eier ablegen. Aber auch die Blattwinkel bestimmter Pflanzen, in denen sich Wasser ansammelt, werden von manchen Anophelinen als Brutplätze benutzt. (Vgl. vorstehende Fig. 10).

Der Anopheles Rossi (Myzomyia Rossi) bevorzugt kleine, schmutzige Tümpel, der Anopheles culicifacies (Myzomyia culic.) aber frisches, klares und fließendes Wasser. (Vgl. die Eier dieser Anophelinen in Fig. 7.) Der Anopheles Lutzi hingegen ist ein ausgesprochener Waldmoskito und legt seine Eier in kleine Wasseransammlungen, die sich zwischen den Blättern bestimmter Pflanzen (Bromeliaceen**) finden, wie LUTZ[81] in Saõ Paulo (Südbrasilien) beobachten konnte. Diese Bromeliaceen sind teils Schmarotzerpflanzen, die sich zirka 10 m hoch über dem Boden auf den Ästen großer Bäume ansiedeln, oder Sumpfpflanzen. Ähnlich verhält sich der Anopheles merus und hebes Dö. Er legt seine Eier nicht nur in Tümpel, sondern auch in die kleinen Wasseransammlungen, die sich in den Ansatzwinkeln der Blätter junger Kokospalmen finden (OLLWIG[45]). Aber auch in Muscheln, Kokosnußschalen und in den wassergefüllten Astlöchern der Papayabäume hat man Anophelinenlarven angetroffen.

Jedoch nicht nur diese natürlichen Wasseransammlungen verschiedenster Art dienen den Anophelinen als Brutplätze, sondern auch künstliche, vom Menschen selbst geschaffene. STRACHAN sah in Lagos in Blumenvasen, die als Tafelschmuck dienten, Anophelinenlarven. Ebenso fand HORNIKER***) an Bord in den kleinen Wasserbehältern, die eine Wasser-

---

*) Aber die Anophelinen können durch Prähme an Bord geschleppt werden. HORNIKER[78] gibt z. B. an, daß er zweimal Malaria an Bord bekam, die jedesmal auf eine Schiffsseite beschränkt war. »In beiden Fällen war es diejenige Schiffsseite, wo 9—10 Tage vorher die Kohlenleichter, und zwar gerade unterhalb der Kabinenfester der später Erkrankten angelegt hatten.

**) Der bekannteste Vertreter der Bromeliaceen ist die Ananas.

***) »In Hongkong wird ein schwunghafter Handel mit einer Wasserpflanze, von den Einheimischen water-lily genannt, betrieben. (Wahrscheinlich eine Cannacea. Maranta arundinacea var. indica.) Diese Pflanzen werden von der Schiffsmannschaft zu Hunderten angekauft, teils des Wiederverkaufes halber, teils um zu Hause als Zimmerschmuck verwendet zu werden. Sie werden in kleine flache mit Wasser zur Hälfte gefüllte Gefäße zu je fünf oder sechs untergebracht und mit besonderer Vorliebe an den Wänden der Schlafkojen oder über den Betten befestigt, so daß oft die Wände des Mannschaftsraumes von diesen Pflanzen geradezu bedeckt sind. Zwischen den breiten Blättern derselben findet man außerordentlich häufig Anopheles, die, vor Wind wohlgeschützt, daselbst wochenlang ausdauern und auch in das in den Gefäßen befindliche Wasser Eier legen, wie ich in einzelnen Fällen konstatieren konnte.« Befinden sich nun chronisch Malariakranke unter der Besatzung, so ist für die in dem Blattwerk hausenden Anophelinen die Gelegenheit für eine Infektion und Weiterverbreitung der Malaria gegeben. —

Ähnliches hat GUDDEN aus Westindien über das Einschleppen von Stegomyiaeiern durch Knollen von Blattpflanzen (sweet potatoes) an Bord berichtet. Nur ist die Einschleppung der Eier der Gelbfiebermücke deshalb viel gefährlicher, weil sich die Eier alle sehr schnell in den kleinen Wasserbehältern zu Larven entwickeln.

pflanze beherbergten, deren Grün den Mannschaftsraum etwas freundlicher gestalten sollte, Anophelineneier. In Baumtrommeln, aufgeschleppten, nicht mehr in Gebrauch befindlichen Kanoes, in Regentonnen, wenig benutzten Brunnen und Zisternen*), in Springbrunnen und namentlich in Trinkwassertanks**) brüten verschiedene Anophelinenarten. Gefährlicher, weil viel ausgedehnter und zahlreicher sind jene Wasseransammlungen, die in Gestalt von schlecht drainierten Gräben sich entlang der Linie tropischer Eisenbahnen finden oder jene Bewässerungsgräben, die z. B. in Nordindien unbedingt nötig sind, wenn nicht das Land zur Wüste werden soll. Auch jene massenhaften Tümpel, die sich überall in Indien sowohl als auch in Westafrika in den menschlichen Niederlassungen finden und ihre Entstehung der bequemen Art des Häuserbaues verdanken, sind bald alle Brutstätten für die Anophelinen. Diese Brutplätze entstehen dadurch, daß die Eingeborenen einfach aus nächster Nähe den Lehm zum Hüttenbau entnehmen und das dadurch entstandene Loch sich selbst überlassen. Dieses füllt sich dann natürlich mit Regenwasser. Ausgedehnte Brutplätze geben in manchen Gegenden auch die Reisfelder ab. Während in Sumatra nach SCHÜFFNER[82] und in Java nach R. KOCH die Reisfelder frei von Anophelinenlarven sind — A. vagus und Kochi Dö. brüten anscheinend nicht in Reisfeldern —, finden wir die Anophelinenlarven massenhaft in den Reisfeldern Ceylons (Fernando), Indiens (Madras***) und Ostafrikas (Dar es Salam†).

Infolge der verschiedenen Wahl der Brutplätze erscheinen diejenigen Anophelinenarten, die gern in künstlichen Wasseransammlungen brüten, in unmittelbarer Nähe der menschlichen Wohnungen, andere, die natürliche Tümpel vorziehen, weitab davon. Zu letzteren gehören nach JAMES A. barbirostris (v. D. WULP), nigerrimus (GILES) und gigas (GILES), deren Larven nur in Tümpeln von Wald und Dschungeln angetroffen werden. Umgekehrt fehlten nach DEMPWOLFF[22] auf der stark mit Malaria durchseuchten Matyinsel (Bismarckarchipel) die Anophelinenlarven in den ausgedehnten Tarosümpfen und -tümpeln und wurden nur in dem Regenwasser der aufgeschleppten Kanoes gefunden.

Während es mitunter spielend leicht gelingt, die Brutplätze der Anophelinen ausfindig zu machen, werden sie mitunter selbst von Kundigen vergeblich gesucht. So war es z. B. DEMPWOLFF[22] ganz unmöglich, am Varzinberg (Gazellehalbinsel) selbst in der Regenzeit Anophelinenbrutplätze aufzufinden, obgleich er und seine Hilfskräfte seit 2 Jahren gut auf solche Untersuchungen eingeübt waren und obwohl in der genannten Gegend viel Malaria vorkam. Auch da, wo das ganze Jahr hindurch reichlich Anophelinen gefangen werden, ist es oft schwer oder unmöglich, ihre Brutplätze festzustellen.

Während nun die Culiciden überall gedeihen, scheinen die Anophelinen in manchen Gegenden auf bestimmte Strecken beschränkt zu sein, weil ihnen außerhalb dieser Strecken der Boden nicht zusagt. So berichtet SCHÜFFNER[82], daß es ihm im Binnenlande von Ostsumatra

---

*) SCHAUDINN[3] fand in Rovigno nie Anophelinenlarven in Zisternen, während SCHOO[1] aus Holland und CROPPER[20, 21] aus Jerusalem das Gegenteil berichten.

**) GILES[62] gibt an, daß im nördlichen Indien die in den Gärten der Europäer befindlichen Wassertanks während der heißen Trockenzeit die einzigen Brutstätten für die Anophelinen wären. Denn in dem Wasser der schmutzigen Dorftanks brüteten die dortigen Anophelinen nicht.

***) Nach GILES[62].

†) Nach OLLWIG[45].

nicht gelang, in den natürlichen Tümpeln daselbst von der Küste importierte Anophelinen zu züchten. Sie gediehen nur in künstlich geschaffenen Tümpeln, degenerierten aber nach einiger Zeit auch in diesen.

Haben die Anophelinenweibchen ihre Eier abgelegt, so gehen sie nicht etwa zugrunde, wie bis jetzt häufig oder vielmehr allgemein angenommen wurde. Das geschieht für gewöhnlich nur mit denjenigen Weibchen, die überwinterten*). Aber auf der anderen Seite darf man auch nicht glauben, daß einmaliges Blutsaugen genügte, um die Eiablage herbeizuführen. Ein- oder zweimaliges Blutsaugen genügt bei den Culicinen, um die Eier zur Reife zu bringen. Die Anophelinen saugen aber vier- und fünfmal Blut, ehe sie ihre Eier voll entwickelt haben. Die Zeit, die zwischen den verschiedenen Blutmahlzeiten vergeht, ist verschieden je nach der umgebenden Temperatur. Bei einer Temperatur von 25—30° C verdauen die Anophelinen das aufgenommene Blut in 36—48 Stunden, bei 20° C in 4—5 Tagen.

Während dieser ganzen Zeit halten sich die Anophelinenweibchen vermutlich in der Nähe oder in den Behausungen, in denen sie Blut sogen, auf. Denn wenn sie beim Saugen nicht gestört werden, saugen sie sich derart voll Blut, daß sie kaum noch fliegen können. Ist das aufgenommene Blut so weit verdaut, daß die Flugfähigkeit nicht mehr behindert ist, so fliegen die Tiere wieder aus.

c) Überwintern. In den gemäßigten Klimaten, die einen mehr oder weniger kalten Winter haben, verschwinden die Anophelinen im Beginn des Herbstes. Die befruchteten Weibchen überwintern in menschlichen Wohnungen, in Kellern oder Viehställen (Hundehütten, Schweine- und Kaninchenställen), die Männchen gehen zugrunde. Auch in den Tropen verschwinden die Anophelinen während der Trockenzeit. Sie halten sich während dieser Zeit vermutlich in den Hütten der Eingeborenen auf und erscheinen erst wieder, nachdem die ersten Regen gefallen sind. Um diese Zeit stechen sie auch wieder, denn sie brauchen Blut, um die befruchteten Eier zu entwickeln. In Nordeuropa erscheinen sie je nach den Wärmeverhältnissen schon an warmen Februartagen, in größerer Menge aber erst Anfang Mai, in Italien im Februar oder März und ziehen sich Ende September oder Anfang Oktober in die Winterquartiere zurück. In den Tropen richtet sich ihr Erscheinen nach den Regenperioden. So finden sie sich zahlreich in Madras nur in den Monaten Januar bis März, nach den Regen; verschwinden dann während der trocknen Zeit und erscheinen erst im Juli, August und September während der kleinen Regen wieder. Während der großen Regen (Oktober-Dezember) sind sie nur vereinzelt zu finden. In Kamerun (auf der Joßplatte) fehlen sie nach A. Plehn in den Monaten Dezember-März so gut als vollständig, erst in der zweiten Hälfte des Juni werden sie in den Negerhütten häufiger, um endlich in den Monaten Juli bis September zahlreich aufzutreten. Im Oktober und November geht ihre Zahl — auch in den Negerhütten — langsam zurück. Während der Regenzeit selbst will A. Plehn im Freien nie gestochen sein. In Benguella (Westafrika), wo die feuchte Zeit von Oktober bis April dauert, erscheinen die Mücken im November (Giles). Die Fieberzeit beginnt im Dezember. In Maschonaland (Südafrika) haben wir am

*) In denjenigen Ländern also, in denen ein Winter oder eine diesem entsprechende trockene Zeit vorhanden ist, werden in der Zeit zwischen der Eiablage und dem Erscheinen der neuen Anophelinengeneration nur wenig Anophelinen zu finden sein. (Grassi[71].)

meisten Regen und Mücken im Januar und Februar, Malaria im März und April.

Schmarotzer sind erst wenig bei den Anophelinen beschrieben worden. Schüffner erwähnt einen bandwurmartigen, den er in Sumatra bei 20% der Anophelinen fand, und Giles bildet ein gestieltes Infusorium als solchen ab. A. Plehn spricht von psorospermienartigen Schmarotzern in der Brustmuskulatur und von Infusorieninfektion des Magens.

Feinde der geflügelten Insekten sind außer Raubinsekten, Reptilien, Vögeln und Fledermäusen nach Eysell[74] die Wasserläufer (Hydrodromici), und zwar die Gattungen Limnobates und Hydrometra, welche ausschlüpfende und eierlegende Stechmücken überfallen. Auch Milben (Gamasus)*) hängen sich an Stechmücken und saugen sie aus. Nach Perronicto gehen viele Anophelinen durch eine Leptothrixart zugrunde.

d) Als Überträger der menschlichen Malariaparasiten sind bis jetzt alle die folgenden Spezies der Anophelinen bekannt:

Anopheles aconitus Dö = Formosaënsis I?
» argyrotarsus (albipes?)
» barbirostris = jesoënsis Dö.?
» bifurcatus
» Christophersi
» costalis (= merus Dö.?) = Pyretophorus costalis
» culicifacies = Myzomyia culicifacies
» fluviatilis
» formosaensis I (= aconitus?) und II (= vagus Dö.?)
» fuliginosus (= leucopus Dö.?)
» funestus = Myzomyia funesta
» Jamesi
» jesoënsis Dö.
» Listoni = Myzomyia Listoni
» maculatus Dö.
» maculipennis
» paludis
» punctulatus Dö.
» Rossi (aber nur experimentell! Von 700 in Eingeborenenhäusern gefangenen Exemplaren war kein einziges infiziert) = Myzomyia Rossi
» sinensis (pseudopictus?)
» Stephensi = Nyssorhynchus Stephensi
» superpictus = Pyretophorus superpictus
» Theobaldi
» Turkhudi = Myzomyia Turkhudi
» vagus Dö. = Formosaënsis II? = Myzomyia Rossi nach Stephens und Christophers.

Damit dürfte die Reihe der Malariaüberträger aber noch nicht erschöpft sein. In praxi wird man jede Anopheline so lange für eine Malariaüberträgerin halten müssen, bis experimentell das Gegenteil bewiesen ist.

Nicht zu entwickeln gelang es die Malariaparasiten in Anopheles punctipennis und A. Kochi Dö.,

---

*) Ob diese Milbe mit der jüngst von Mankowski beschriebenen identisch ist, läßt sich vorderhand noch nicht sagen.

und stets frei gefunden von Malariaparasiten wurde in Freiheit Anopheles Rossi.

5. **Bestimmung der Anophelinen.** Die Bestimmung der Anophelinen hat zurzeit noch ihre Schwierigkeiten. Trotz der zahlreichen Arbeiten, die über diesen Gegenstand erschienen sind, ist bis jetzt noch keine Einigung erzielt worden, und es ist zurzeit für den Nichtentomologen oft ganz unmöglich, festzustellen, ob irgend ein vorliegendes Exemplar einer Anophelinenspezies sicher bestimmt ist oder nicht. Zwar hat THEOBALD ein neues System der Anophelinen aufgestellt, das hauptsächlich auf die Art der Beschuppung und der Behaarung der einzelnen Körperteile, sowie auf die Form der Schuppen begründet ist. Aber DÖNITZ hat diese Bestimmungen angegriffen und hat THEOBALD verschiedene Fehler nachgewiesen. DÖNITZ[65]

Fig. 11.

Form der Augen bei Anoph. maculip. Nach DÖNITZ.

Form der Augen bei Anoph. pharoënsis. Nach DÖNITZ.

benutzt hauptsächlich die verschiedenen Merkmale*) an den Flügeln zur Artenbestimmung und weist darauf hin, daß die Vorderrandzeichnung der Flügel**) an gewisse Normen gebunden ist, die Anhaltspunkte für eine Zusammenfassung der Anophelinen in Gruppen gibt. Auch macht er darauf aufmerksam, daß sich die Form der Augen zur Bestimmung der Spezies verwenden läßt. (Vgl. Fig. 11.)

Ich lasse die Systeme von THEOBALD und DÖNITZ nachfolgen, damit sich der Leser eine Vorstellung von diesen beiden Bestimmungsarten machen kann.

Nach THEOBALD zerfallen die Anophelinen in folgende zehn Unterabteilungen.

---

*) Dazu gehören neben der verschiedenen Fleckung — wichtig für die Systematik namentlich die Anzahl der Flecken auf der 6. Rippe — die Gabelungsstelle der 2. und 4. Rippe, sowie Einmündungsstelle der Hilfsader am Vorderrand des Flügels in ihrem Verhältnis zur Einmündungsstelle der 5. Rippe am Flügelinnenrande. Die Queradern ergeben keine konstanten Verhältnisse.

**) Von THEOBALD[63] und GILES[62] als unbrauchbar, weil nicht konstant bezeichnet.

a) Thorax und Abdomen nur mit Haaren besetzt. Palpen nicht dicht mit Schuppen besetzt: 1, 2, 3 und 4. Mamillenartige Prothoraxlappen.
   1. Lanzettförmige Flügelschuppen, einige flache Kopfschuppen . . . . Stethomyia.
   Prothoraxlappen einfach.
   2. Flügelschuppen lanzettlich, keine Kopfschuppen Anopheles.
   3. Flügelschuppen meist lang und schmal . . Myzomyia.
   4. Flügelschuppen sowohl lanzettlich als auch breit . . . . Cycloleppteron.

b) Thorax mit schmalen gebogenen Schuppen, am Abdomen nur Haare.
   5. Flügelschuppen klein, lanzettlich oder schmal Pyretophorus.

Fig. 12. Die verschiedenen Unterabteilungen der Anophelinen nach THEOBALD. W = Flügelschuppen.

c) Thorax und Abdomen mit Schuppen auf der Bauchseite. Palpen dicht mit Schuppen besetzt, 6 und 7.
   6. Nur an der Bauchseite des Abdomens Schuppen. Seitliche Schuppenbüschel, keine ventralen Büschel. Thoraxschuppen haarähnlich . . . . Arribalzagia*).
   7. Thorax mit haarähnlichen gekrümmten Schuppen. Abdominalschuppen nur an der Bauchseite mit einem deutlichen ventralen Büschel. Keine Seitenbüschel . . . . Myzorhynchus.

d) Thorax und Abdomen mit Schuppen auf der Dorseite 8, 9 und 10.

---

*) Von GILES zu Myzorhynchus gerechnet und daher in den Abbildungen, die GILES' Revision of the Anophelinae entnommen sind, fehlend.

8. Abdominalschuppen als seitliche Büschel und dorsale Flecke. Thorax mit schwach gekrümmten oder spindelförmigen Schuppen . . . . Nyssorhynchus.

Myzorhynchus Cellia Aldrichia

Stethomyia Pyrethophorus Nyssorhynchus

Fig. 12. Die verschiedenen Unterabteilungen der Anophelinen nach THEOBALD. (Fortsetzung.)

9. Abdomen nahezu vollständig besetzt mit unregelmäßigen Schuppen und seitlichen Büscheln . . Cellia.
10. Abdomen fast vollständig mit flachen Schuppen besetzt wie bei Culex . . . . Aldrichia.

Dönitz hingegen behält den Namen Anopheles für die ganze Gattung bei und macht folgende Unterabteilungen.

A. Plumigergruppe. Sie ist durch ein*) schwarzes, gescheitelter Schuppenbüschel an der Bauchseite des vorletzten Hinterleibsringes ausgezeichnet. Vorderer Flügelrand dunkel, erst jenseits der Mitte durch ein oder zwei helle Einschnitte unterbrochen. Zu dieser Gruppe gehören A. plumiger und tenebrosus, vielleicht auch pseudopictus Grassi (paludis Theobald und mauritianus Daruty et d'Emmerez), jesoensis (vielleicht = A. barbirostris). Die Mitglieder dieser Gruppe sind außerordentlich weit verbreitet. Sie reichen von Südeuropa über Indien bis nach Neuguinea, China und Japan.

B. Am Vorderrande der Flügel stehen vier als typisch bezeichnete größere dunkle Flecke, deren Länge und Breite je nach den Arten sich ändert.

1. Die australische Gruppe. Getüpfelte Arten, mit mehr als drei Flecken auf der sechsten Rippe. Zweite Rippe gabelt sich merklich früher als die vierte. Auf allen Rippen zahlreiche kleine schwarze Tüpfel. Hierher gehören: A. punctulatus Dö., Deceptor Dö.**) und leucosphyrus Dö., musivus und Mastersi, vielleicht auch annulipes (Walker).

2. Arten mit drei oder weniger dunkeln Flecken auf der sechsten Rippe.

a) mit drei Flecken.

Hierher gehören: A. pharoensis Theob. und squamosus Theob. (mit auffällig aufgerichteten Schuppenbüscheln auf den Rückenplatten), ferner impunctus Dö., aconitus Dö. (= vielleicht A. Formosaensis I, überträgt die Malariaparasiten), Christophersi, minimus Theob., culicifacies Giles, maculatus Theob., metaboles Theob., pulcherrimus Theob., vielleicht noch Theobaldi Giles (die letzten vier sind ausgezeichnet durch drei schwarze Punkte auf der ersten Rippe unter dem zweiten Vorderrandfleck und daher von Dönitz Maculatusgruppe genannt). Es kommen hinzu A. gracilis Dö., merus Dö. (sehr ähnlich A. costalis), leucopus***) Dö., (cinereus Theob.? = costalis Löw?).

b) Arten mit weniger als drei Flecken auf der sechsten Rippe.

Zwei Flecke haben A. Rossi Theob. (überträgt die Malaria nicht), vagus Dö. (gefährlicher Malariaüberträger und dabei sehr ähnlich A. Rossi, vielleicht = A. Formosaensis II) und Bigoti Theob.

Einen Fleck hat A. hebes.

Nicht zu identifizieren sind A. sinensis Wiedem., vanus Walker, annularis v. d. Wulp, pictus Löw, costalis Löw, subpictus Grassi, minutus Marx, annulipes Walker, barbirostris v. d. Wulp.

IV. Die Epidemiologie und die Malaria-Moskitolehre.

In der Malariaepidemiologie sind zwar beachtenswerte Fortschritte zu verzeichnen, trotzdem soll durchaus nicht geleugnet werden, daß es immer noch einzelne Erscheinungen in der Malariaepidemiologie gibt, die wir noch nicht befriedigend erklären können. So wissen wir z. B. immer noch nicht, warum das Tertianfieber im Mittelmeergebiet hauptsächlich im Frühjahr, das Tropenfieber im Sommer, die Quartana aber erst im Herbst auftritt. Schüffner[82] hat der Meinung Ausdruck gegeben, daß die Anophelinen vielleicht in bestimmten Jahreszeiten nur

*) A. Kochi hat sechs Hinterleibsringe mit schwarzen Schuppenbüscheln besetzt und ist daher wohl eine besondere Art für sich.

**) Von Theobald für A. punctulatus Theob. erklärt.

***) Von Theobald für A. fuliginosus Giles erklärt.

bestimmte Parasitenarten entwickelten. Doch sind Versuche in dieser Hinsicht noch nicht angestellt worden. Warum ferner in bestimmten Strichen Toskanas, wo es reichlich Anophelinen (A. maculip.) gibt und wo ständig malariakranke Menschen zuwandern, die Malaria nicht in entsprechender Weise um sich greift, können wir auch noch nicht erklären. Ob in diesem Falle eine gewisse Immunität der Anophelinen jener Gegenden gegenüber den Malariaparasiten in Frage kommt, wie z. B. beim A. Rossi oder punctipennis, oder ob die Nahrung der Anophelinen in jenen Gegenden der Entwicklung der Malariaparasiten im Anopheles nicht günstig ist, läßt sich vorderhand noch nicht sagen. Ebensowenig läßt sich mit Bestimmtheit erklären, warum in manchen kühlen Sommern, trotz auffallend niedriger Temperaturen doch Malariaepidemien zum Ausbruch kommen, wie z. B. 1902 in Nordholland. Schoo[1] sucht diese Erscheinung durch den Umstand zu erklären, daß die Leute während des kühlen Sommers intensiv heizten und so die Anophelinen in den Häusern die nötige Wärme zur Entwicklung der Parasiten fanden.

Italienische Autoren (namentlich Celli[83]), aber auch merkwürdigerweise Manson[84], der Vater der Malaria-Moskitotheorie, sind der Ansicht, daß Eigentümlichkeiten in der Malariaepidemiologie wie die oben geschilderten, nur dadurch erklärt werden könnten, daß man noch eine andere Übertragungsmöglichkeit der Malaria als diejenige durch die Anophelinen annehme. Auch A. Plehn[85] hat sich dieser Meinung angeschlossen. Er weist darauf hin, daß z. B. in Kamerun zuzeiten die Anophelinen gänzlich fehlten — d. h. er konnte zu bestimmten Zeiten keine auffinden*) —, daß aber trotzdem in dieser Zeit Neuerkrankungen an Malaria aufträten, und daß schließlich nur 2,2 % der aufgefundenen Anophelinen infiziert**) waren. Eine so geringe Anzahl infizierter Anophelinen könnte aber eine so hohe Malariamorbidität, wie sie in Kamerun herrschte, nicht allein erklären. Auch ließe die epidemiologische Malariakurve in Kamerun keine Abhängigkeit der Malariamorbidität von der Kurve der Anophelinenhäufigkeit erkennen.

Es ist notwendig auf diese Ansichten näher einzugehen. Zunächst müssen wir zugeben, daß wir über die feineren Lebensgewohnheiten und Existenzbedingungen der Anophelinen noch durchaus nicht vollkommen unterrichtet sind. Werden wir erst einmal in dieser Hinsicht die nötigen Kenntnisse besitzen, so werden wir auch das nach der Jahreszeit verschiedene Auftreten der einzelnen Malariafieberarten und den Umstand erklären können, warum eine Anophelinenart, die für gewöhnlich die Malariaparasiten weiter entwickelt, es in bestimmten Gegenden zu bestimmten Zeiten auffallenderweise nicht tut.

Aus diesem Grunde aber eine andere Übertragungsweise der Malaria als die bekannte anzunehmen, ist nicht richtig, da bisher nur beim Menschen und nie bei einem anderen Wirbeltiere Malariaparasiten nachgewiesen worden sind, die Malariaparasiten also nur zwischen

---

*) Das Nichtauffinden von Anophelinen ist kein Beweis für ihr Fehlen. Wie schwierig selbst für geübte Untersucher das Auffinden der Anophelinen sein kann, zeigt folgende Bemerkung von Giles[62]: »Der Boden eines Badezimmers, in dem kaum eine Mücke bei der gewöhnlichen Suchweise gefunden werden konnte, lag nach der Ausräucherung voll von toten Mücken, ein Umstand, der einen guten Begriff von der Art und Weise gibt, in welcher die Tiere sich verstecken.«

**) Es wurden nur Spiritusexemplare in Schnitten untersucht, bei denen das Auffinden der Parasiten viel schwieriger als im frischen Präparat ist.

Mensch und Mücke zirkulieren. Denn für die Behauptung: es gäbe in Indien und Afrika (wo, wird nicht gesagt) Gegenden, die »practically« wegen der Malaria unbewohnbar wären, also eine Malaria ohne Menschen, ist uns MANSON[84] bis jetzt den Beweis schuldig geblieben. In welcher Weise aber Behauptungen wie die letzte aufzufassen sind, ist schon in Bd. I auf S. 764 auseinandergesetzt worden.

Ich muß nun noch mit einigen Worten auf die Versuche eingehen, mit Hilfe von epidemiologischen Malariakurven Schlüsse gegen die alleinige Übertragungsmöglichkeit der Malaria durch die Stechmücken zu ziehen.

Vom rein logischen Standpunkt aus muß zunächst gefordert werden, daß epidemiologische Malariakurven, die für die Entscheidung der in Rede stehenden Frage brauchbar sein sollen, nur Neuerkrankungen und Reinfektionen zur Darstellung bringen dürfen, weil Rückfälle unabhängig von den Anophelinenstichen auftreten.

Da muß zunächst die Frage aufgeworfen werden: Läßt sich eine solche Kurve überhaupt in einwandfreier Weise konstruieren? Die Antwort lautet »Nein«, denn wir haben in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gar keine Möglichkeit, Rückfälle von Neuerkrankungen oder Reinfektionen mit Sicherheit zu scheiden. Wir können, da uns in dieser Beziehung die Blutuntersuchung im Stiche läßt, nur unter folgenden Umständen mit Sicherheit eine Neuerkrankung oder Reinfektion als solche erkennen:

1. Wenn ein Individuum, das aus einem malariafreien Lande zugereist ist, zum erstenmal erkrankt (Neuerkrankung).
2. Wenn ein Neugeborenes zum erstenmal erkrankt (Neuerkrankung).
3. Wenn ein bereits Malariakrankgewesener bei einer späteren Erkrankung eine andere Parasitenart im Blute hat als bei seiner ersten Erkrankung (Reinfektion).

Fälle derart sind aber so spärlich, daß es unmöglich ist, aus ihnen eine brauchbare Kurve herzustellen. Es würden da zu viel Zufälligkeiten zur Geltung kommen, die den Gang der Kurve beeinflußten.

WENZEL hat sich daher seinerzeit damit zu helfen gesucht, daß er jede Malariaerkrankung, die bei einem Individuum innerhalb des nächsten halben Jahres nach einer Ersterkrankung auftrat, als Rückfall ansah. BRUNNER & GOSIO[85a] haben diese Frist auf 1 Jahr und CELLI[83 a] auf 2 Jahre hinaufgerückt. Gewonnen ist damit nichts. Im Gegenteil, diese neue **willkürliche Annahme** verschiebt die natürlichen Verhältnisse viel mehr als die WENZELsche Annahme. Dazu kommt, daß wir jetzt wissen, daß Malariarückfälle noch nach $2^1/_2$ und 3 Jahren auftreten können, daß in anderen Fällen die Malaria aber schon nach Jahresfrist ausheilen kann.

Epidemiologische Kurven, auf denen Neuerkrankungen und Rückfälle in dieser willkürlichen Weise getrennt sind, haben also gar keinen Wert, sie geben ein ganz falsches Bild der Verhältnisse und können nicht für oder gegen die Malaria-Moskitolehre verwertet werden.

Es fragt sich aber nun, ob eine epidemiologische Kurve, die tatsächlich nur einwandfrei nachgewiesene Neuerkrankungen enthält, unter Umständen brauchbar ist, denn solche Kurven sind in der Tat konstruiert worden. Einwandfrei nachgewiesene Neuerkrankungen sind aber, wie wir sehen, sehr spärlich. Es sind daher die während

mehrerer Jahre einwandfrei festgestellten Neuerkrankungen zu einer epidemiologischen Kurve vereinigt worden, und diese Kurve ist dann mit der mittleren Niederschlags- und Anophelinenhäufigkeitskurve jener Jahre kombiniert worden. Bei einer solchen Konstruktion wird man natürlich die Beziehungen zwischen Malariamorbidität und Anophelinenhäufigkeit deshalb vermissen, weil der Zeitpunkt des Auftretens der Regen und der Anophelinen in den einzelnen Jahren recht erheblichen Schwankungen ausgesetzt ist und daher die Hauptmalariamorbidität in den einzelnen Jahren auf verschiedene Monate fallen kann (vgl. WENZELS Kurve in Bd. I, S. 750—751). Befinden sich nun gar noch Prophylaktiker unter diesen spärlichen Neuerkrankten, so wird das Bild noch weiter unklar, weil diese Prophylaktiker infolge ihres Chininnehmens unter Umständen zu einer ganz anderen Zeit erkranken, als es ohne Prophylaxe geschehen sein würde.

Eine derartig konstruierte Kurve kann also, wenn sie eine Abhängigkeit der Malariamorbidität von der Anophelinenhäufigkeit vermissen läßt, nicht als Beweis gegen die Malaria-Moskitolehre angesehen werden.

Merkwürdigerweise aber lassen epidemiologische Malariakurven, in denen Neuerkrankungen und Rückfälle nicht voneinander getrennt sind, doch in bestimmten Teilen eine ganz deutliche Abhängigkeit von der Anophelinenhäufigkeit erkennen, wenn sie nur auf einem großen Zahlenmaterial beruhen. Auf Grund großer Zahlenreihen konstruierte epidemiologische Malariakurven, die Neuerkrankungen und Rückfälle nicht voneinander trennen, geben zur Zeit der größten Malariamorbidität ziemlich genau die durch Anophelinenstiche hervorgerufenen Erkrankungen wieder. Denn der Hauptanstieg einer epidemiologischen Jahreskurve wird nicht nur durch Neuerkrankungen allein, sondern durch Neuerkrankungen + **Reinfektionen** bedingt, welch letztere ebenfalls von Anophelinenstichen abhängig sind. Andererseits wissen wir, daß Malaria**rückfälle** vorwiegend zu ganz bestimmten Jahreszeiten auftreten: in den gemäßigten Klimaten im Frühjahr, in den Tropen beim Einsetzen kühler Winde, die Erkältungen bedingen, wie das z. B. beim Monsunwechsel der Fall ist. Die wenigen zur Hauptmalariazeit auftretenden Rückfälle kommen aber gegenüber den massenhaften Reinfektionen und Neuerkrankungen bei der Konstruktion der Kurven, sobald es sich eben um große Zahlenreihen handelt, nicht in Betracht.

Umgekehrt aber werden epidemiologische Kurven, die Neuerkrankungen und Rückfälle nicht voneinander scheiden, zu einer Zeit, in der überhaupt nur wenige Malariafälle, und zwar vorwiegend Rückfälle aufzutreten pflegen, wie z. B. in den gemäßigten Klimaten zur Winters- und Frühjahrszeit, in den Tropen während der Trockenzeit kein richtiges Bild von der Übertragungsweise der Malaria geben können. Da wird eventuell der Eindruck hervorgerufen werden, als könnte es eine Malaria ohne Anophelinen geben, denn hier kommen alle die Zufälligkeiten, die bei einem großen Zahlenmaterial zur Zeit der jährlichen Hauptmorbidität nicht in Betracht kommen, zur Geltung und fälschen den Gang der Kurve.

Das Bindeglied zwischen den einzelnen alljährlich auftretenden Malariaepidemien ist, wie R. Koch[86] nachgewiesen hat, der malariakranke Mensch. Durch den ganzen Winter hindurch und auch während des Frühjahrs treten in den Malarialändern der gemäßigten Zone bei einer Anzahl von Kranken Rückfälle ihrer Malariafieber auf. An diesen vereinzelten Rückfällen stecken sich im Vor-

frühling die Anophelinenweibchen an, die überwintert haben. Denn sie müssen stechen, weil sie Blut brauchen, um ihre befruchteten Eier zur Entwicklung zu bringen. Da nun in den nördlichen Malarialändern in den Monaten Februar bis Mai noch reichlich geheizt wird, so finden die Anophelinen, die malariaparasitenhaltiges Blut gesogen haben, genügende Wärme, um die aufgenommenen Malariaparasiten weiter zu entwickeln. Da sie fernerhin vier- bis fünfmal Blut saugen, ehe sie ihre Eier ablegen, so werden sie bei ihrem wiederholten Stechen leicht Gesunde infizieren können. Da fernerhin die Anophelinen immer nur während der ersten beiden Tage nach dem Blutsaugen hohe Temperaturen brauchen, um die Weiterentwicklung der Malariaparasiten in Gang zu bringen und diese Weiterentwicklung dann selbst bei Temperaturen bis zu 9° C weiter vor sich geht, so ist immer nur ein kurzer Aufenthalt nach dem Blutsaugen in geheizten Räumen nötig, um die Anophelinen infektionsfähig zu machen. Die nötige Temperatur finden die Tiere aber stets an der Decke geheizter Zimmer, einem ihrer Lieblingssitze.

In den Tropen liegen die Verhältnisse entsprechend. Sobald nach der Trockenzeit die ersten Regen fallen und dadurch wieder die nötigen Brutplätze entstehen, fangen die Anophelinen, die sich bis dahin in den Hütten der Eingeborenen verborgen gehalten hatten, an zu fliegen und zu stechen. Chronisch Malariakranke*) finden sie stets — namentlich unter den eingeborenen Kindern —, die nötige Wärme für Weiterentwicklung der Malariaparasiten ist auch stets vorhanden, und damit ist die Möglichkeit für das weitere Verbreiten der Malaria gegeben.

Indes vielleicht gibt es in tropischen Gegenden noch ein anderes Bindeglied zwischen den einzelnen jährlichen Malariaepidemien. Man hat an die Möglichkeit zu denken, daß überwinternde Anophelinen in ihren Speicheldrüsen Sichelkeime haben, daß diese Sichelkeime die Trockenzeit mit überdauern und beim Einsetzen der neuen Regenperiode auf den Menschen übertragen werden. Ich ziehe diese Möglichkeit deshalb lediglich für tropische Gegenden in Betracht, weil in den nördlichen Kulturländern angestellte Versuche ergeben haben, daß die Sichelkeime in dem dort vorwiegend vertretenen Anopheles maculipennis nicht mit überwintern. Es war schon R. Koch bei seinen Malariauntersuchungen in Italien aufgefallen, daß die im November gefangenen Anophelinen keine Sichelkeime enthielten. Schoo[1] ist dann dieser Frage experimentell näher getreten. Er infizierte Anfang Oktober 1901 in Krommenie (Holland) zahlreiche Anopheles maculipennis mit Tertianparasiten. Aber schon Ende Oktober waren nur noch 1,8% infiziert und im April sowie Mai des folgenden Jahres waren weder am Magen noch in den Speicheldrüsen Malariakeime zu entdecken. Zu etwas anderen Resultaten kam Martirano[87]. Er gibt an, daß die von ihm in der Umgebung Roms gefangenen Anophelinen bis Mitte März zu 1—5% malariainfiziert waren, von da ab bis Ende Mai aber wurden keine infizierten mehr gefunden. Im Gegensatz hierzu berichten Stephens & Christophers[72] aus Freetown, daß die dort während der Trockenzeit in den Negerhütten gefangenen

*) Rückfälle werden in der sogenannten guten Jahreszeit in größerer Zahl namentlich in solchen Tropengegenden beobachtet, in denen zu der genannten Jahreszeit einsetzende kühle Winde Erkältungen hervorrufen, wie das z. B. beim Einsetzen des NO.-Monsuns in Ceylon und auf den Andamanen der Fall ist.

Anophelinen in hohen Prozentsätzen (5—10%) malariainfiziert waren. Es ist also möglich, daß die einzelnen Anophelinenspezies sich in bezug auf Erhaltung der Sichelkeime verschieden verhalten. Aber zu einer endgültigen Entscheidung dieser Frage sind weitere Untersuchungen nötig.

Schließlich könnte das Bindeglied zwischen den alljährlichen Malariaepidemien auf eine dritte Art hergestellt werden: durch Vererben der Sichelkeime von der Mücke auf ihre Nachkommen. Aber nur SCHAUDINN[53] hat bis jetzt einmal in den Eierstöcken einer Anopheline Gebilde gefunden, die er für Malariasichelkeime ansprach. In den Eiern und in der jungen Mückengeneration selbst sind nie Malariakeime gefunden worden.

Einschleppen von Malariafiebern. Diese früher oft bezweifelte Tatsache (vgl. Bd. I, S. 762) ist in der letzten Zeit durch verschiedene Beispiele einwandfrei nachgewiesen worden.

Wir wissen jetzt, daß die Malaria entweder durch Einwandern malariakranker Menschen eingeschleppt werden kann — und das ist bei weitem der häufigere Vorgang — oder durch Einschleppen malariainfizierter Anophelinen. Im ersteren Falle wird eine Weiterverbreitung der Malaria nur stattfinden können, wenn sich in dem betreffenden Lande Anophelinen finden und die für die Weiterentwicklung der Malariaparasiten notwendige Temperatur vorhanden ist. Je zahlreicher die Anophelinen und je höher die herrschende Temperatur ist, um so ausgedehnter wird die sich entwickelnde Malariaepidemie sein. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben für diese bis in die jüngste Zeit oft angezweifelte Tatsache zahlreiche Beispiele geliefert. So konnte MÜHLENS[88] beobachten, daß eine Frau, die gezwungen war, den Malariabezirk von Hohenkirchen (nordwestdeutsche Marsch) öfters des Abends zu passieren, an Malaria erkrankte. Zehn Tage später erkrankte ihr älterer Sohn, der diesen Hohenkircher Bezirk nicht besucht hatte, 8 Tage später kurz hintereinander die vier jüngeren Kinder und endlich der Mann an Malaria. Keiner der Hausbewohner blieb gesund. Danach traten in allen sechs Häusern des kleinen Ortes, in dem die Frau wohnte, Malariaerkrankungen auf und da, wo angeblich seit langer Zeit keine einzige Fiebererkrankung aufgetreten war, lagen jetzt 40% der Bewohner an Malaria krank. Auch Schulkinder können die Malaria dadurch verschleppen, daß sie in der Schule von malariakranken Mitschülern angesteckt werden. So fand MÜHLENS[88] in der Minsener Schule (nordwestdeutsche Marsch) 10% der auf der Schulbank sitzenden Kinder mit Tertianparasiten infiziert, ohne daß bei $^2/_3$ derselben in der letzten Zeit subjektive Krankheitserscheinungen bestanden hätten. »An der Decke des Schulzimmers saßen unzählige Anopheles, darunter vollgesogene.«

Die Malariaepidemie im Sommer 1901 im Harlinger und Jever Lande war nach MARTINI[89] durch holländische Deicharbeiter entstanden. Von diesen waren kurz vor ihrer Ankunft 20 wegen Malaria behandelt worden. Solange als die Deicharbeiten von gesunden Inländern besorgt worden waren, fehlten die Malariafieber. Als aber die Holländer zugezogen waren, setzte die Epidemie ein, nachdem 12 Jahre hindurch in jenen Gegenden kein einziger Malariafall vorgekommen war.

Auch liegen Angaben von CRAIG[35] und MC KIBBEN[90] vor, dahingehend, daß durch malariakranke, aus Kuba zurückkehrende Soldaten

1898 das Tropenfieber in die Umgegend von San Francisco, New York und Worcester (Mass.) eingeschleppt wurde.

Der Grund des **Freiseins verschiedener Inseln von Malaria** liegt entweder im Fehlen der Anophelinen, wie z. B. auf Tschole (Insel an der Südostseite von Mafia), Samoa, den Tamiinseln (Kaiser Wilhelmsland), den Siassiinseln (zwischen Neu-Guinea und dem Bismarckarchipel), der Insel Matupi und dem benachbarten Gebiete der Kraterhalbinsel (Gazellhalbinsel), den südlichen Koralleninseln Neulauenburgs (Bismarckarchipel), Neukaledonien, Gran Canaria und Barbados, oder aber trotz Vorhandenseins von Anophelinen in dem Fehlen der Malariaparasiten, wie z. B. auf den Anachoreten und Hermitinseln, oder aber in dem Mangel beider Faktoren. Ein Beispiel für letzteren Fall sind die Samoainseln.

Immunität. Nachdem R. Koch[91] die Immunität der erwachsenen Eingeborenen Deutsch-Neuguineas (Bogadjim-Dörfer) festgestellt und erklärt hatte (vgl. Bd. I, S. 767), wurde diese Entdeckung R. Kochs in gewissem Sinne von den Mitgliedern der englischen Malariakommission in Westafrika bestätigt. Allerdings konnte eine so absolute Immunität der erwachsenen Eingeborenen wie in Deutsch-Neuguinea nicht gefunden werden. Aber auch andere Beobachter, wie Panse[46] und Ollwig[45], fanden, daß in Ostafrika die Kinder der Eingeborenen vom 1.—3. Jahre am stärksten infiziert waren (40—89%), die Halberwachsenen schon sehr viel geringer, 20—40%, und die Erwachsenen nur zu 7—15%. Ähnliche Ergebnisse ergaben die Untersuchungen auf Milzschwellung, obgleich die Milzschwellung allein in tropischen Gegenden nicht immer als ein Zeichen von Malariainfektion angesehen werden darf, seitdem wir wissen, daß in bestimmten Tropengegenden chronische Milzschwellungen auch durch die Leishman-Donovanschen Körperchen (Kala-Azar) hervorgerufen sein können.

Der Umstand aber, daß in den meisten Tropengegenden die erwachsenen Eingeborenen nicht absolut immun gegen Malaria sind, führte sofort dazu, daß von verschiedener Seite eine Immunität der Eingeborenen gegen Malaria überhaupt in Abrede gestellt wurde, zumal auch in einem solchen Malarianest wie San Michele di Leme bei Rovigno die eingeborenen Kinder zwar zu 100%, die Halberwachsenen aber noch zu 83% und die Erwachsenen, die den Ort nie verlassen hatten, noch zu 7,7% malariainfiziert von Schaudinn[3] gefunden wurden.

Indes die Entdeckung R. Kochs, daß eine absolute Immunität gegen Malaria erworben werden kann, besteht, wie Dempwolff[22] nachwies, durchaus zu Recht. Dempwolff[22] fand zwar auf der Gazelle-Halbinsel (Bismarckarchipel) die Kinder zu 32%, die Halberwachsenen zu 22% und die Erwachsenen zu 12% mit Malaria infiziert, er fand aber ebenso wie R. Koch[91] die erwachsenen Eingeborenen der Astrolabebai (Bogadjim-Dörfer) und des Hüongolfes malariafrei.

Er konnte aber weiterhin feststellen, daß fünf Arbeiter, die teils von der Astrolabebai, teils vom Hüongolf stammten und dort ihre Malariaimmunität erworben hatten, 8—12 Monate nach ihrer Übersiedelung nach dem Bismarckarchipel an frischer Tropenmalaria mit positivem Blutbefund erkrankten. Für diese eigentümliche Erfahrung hat er folgende Erklärung gegeben.

Da eine absolute Malariaimmunität nur unter dem ständigen Reiz der Neuinfektion resp. Reinfektion zustande kommt, so kann sie sich nur erhalten, wenn das betreffende Indivi-

duum ständig der Neu- oder Reinfektion ausgesetzt ist. Nur dieser ständige Reiz erhält die volle Immunität. In Gegenden also, in denen eine malariafreie resp. malariaarme mit einer ausgesprochenen Malariazeit abwechseln — wo also, um den Ausdruck DEMPWOLFFS zu gebrauchen, eine **Saisonmalaria** herrscht — und der Reiz der Infektion nicht mehr, wie z. B. am Hüongolf und der Astrolabebai, ständig auf die Eingeborenen wirkt, kommt es schon nicht mehr bei allen Individuen zu einer vollständigen Immunität. Solche Individuen aber, die in einer ständig unter dem Einfluß der Malaria stehenden Gegend sich volle Immunität erworben haben, verlieren diese bereits dann, wenn sie sich längere Zeit in einer Gegend mit Saisonmalaria aufhalten.

In eine solche Gegend waren aber die obenerwähnten fünf, vom Hüongolf und der Astrolabebai stammenden Einwohner versetzt worden. Denn auf der Gazelle-Halbinsel dauert die malariaarme resp. malariafreie Zeit 8 Monate. Nach Ablauf dieser Zeit erkrankten die fünf Leute, die inzwischen ihre absolute Immunität infolge längeren Fehlens der Neu- bzw. Reinfektionen verloren hatten, während der nun folgenden Malariazeit leicht an Malaria.

V. Pathogenese.

Rückfälle. Den Untersuchungen SCHAUDINNS[3] verdanken wir die Erkenntnis der Pathogenese der Rückfälle bei den Tertianfiebern. Man wußte zwar schon lange, daß es ganz bestimmte Gelegenheitsursachen, wie Erkältung, intensive Sonnenbestrahlung, Durchnässung, Diätfehler usw. sind, die einen Rückfall auslösen können, und daß die Quartana am meisten und zugleich zu den hartnäckigsten Rückfällen neigt, daß diese Neigung zu Rückfällen bei der Tertiana weniger und beim Tropenfieber am wenigsten ausgesprochen ist und auch, daß Rückfälle um so häufiger sind, je ungenügender die Behandlung war; wir wußten aber nicht, wie sich die Malariaparasiten dabei verhielten. Nach den Untersuchungen von SCHAUDINN[3] haben die Makrogameten der Tertianparasiten die Fähigkeit, eine Parthenogenesis einzugehen, während die Mikrogametocyten nach dem Aufhören der Anfälle mit der Zeit absterben. Der Makrogamet verwandelt sich unter vollständiger Abschnürung eines dem Zugrundegehen gewidmeten Teiles seines Kernes und Protoplasmas in einen Schizonten, dessen Abkömmlinge wieder Schizonten werden. Man muß sich jedoch hüten, die Erscheinungen, die bei diesem Vorgang auftreten, mit den Bildern zu wechseln, die entstehen, wenn ein Blutkörperchen gleichzeitig von einem Schizonten und einem Makrogameten infiziert ist. In diesem Falle ist der Kern (Chromatin) des Makrogameten bis zuletzt gut erhalten, und neben dem sich teilenden Schizonten liegt der intakte Makrogamet. (Vgl. Tafel VIII, Fig. 71 u. 72.)

Welcher Reiz im Körper selbst aber den Anstoß zu dieser Parthenogenesis gibt, wissen wir noch nicht. Kommt es doch auch vor, daß Rückfälle ohne nachweisbare Ursache auftreten.

Anteponieren der Tertianfieber. Anteponieren der Fieberanfälle wird nur bei den intermittierenden Fiebern beobachtet. Was die eigentliche Ursache dieser eigentümlichen Erscheinung ist, wissen wir

noch nicht, denn die Parasiten zeigen nicht etwa die Erscheinungen einer verfrühten Teilung. Wohl aber zeichnen sich die Schizonten bei den um 4 Stunden anteponierenden Tertianfiebern durch eine eigentümliche Zerrissenheit aus. Nach RUGE[92] zeigen sie folgende Eigentümlichkeiten.

Die kleinen Ringe haben ein auffallend kleines Chromatinkorn, außerdem sind sie unscharf und zerrissen in ihren Begrenzungen. Sie sehen aus wie gequetscht und zerzaust. Die auffallendsten Veränderungen zeigen aber die halb- und $^3/_4$ erwachsenen Formen. Diese sind nicht nur sehr stark zerrissen, sondern senden auch fadenförmige, hirschgeweihähnlich verzweigte Ausläufer aus, die sich manchmal in Gestalt von Schlingen umbiegen (vgl. Fig. 14). Die Teilung der Parasiten beginnt sehr oft schon, sobald der Parasit erst die Hälfte

a b c d

e f g h

Fig. 13. Rückbildung und Schizogonie des Tertianmakrogameten 48 Stunden vor einem Rezidiv. Nach SCHAUDINN. Etwa 2250 mal. *a* Makrogamet. *b* Differenzierung des Zellkerns in eine größere schwächer färbbare und eine kleinere stärker färbbare Partie. *c* Die stärker färbbare Partie wird abgetrennt und wird zum Teilungskern für die Schizogonie (*d*), während der blassere Kern schwillt, immer mehr abblaßt (*c*—*h*) und vielleicht mit einem beträchtlichen Teil des Plasmas zugrunde geht, ohne sich an der Schizogonie zu beteiligen.

des roten Blutkörperchens ausfüllt. Daneben kommen aber ganz regelmäßig ausgebildete Theilungsformen vor.

Nun mögen die eben geschilderten Veränderungen auf den ersten Blick nicht besonders charakteristisch erscheinen. Denn Formenbildungen, wie die eben geschilderten, kommen gelegentlich auch bei den nicht anteponierenden Fiebern vor. Da aber begegnet man ihnen nur ganz vereinzelt, während sie bei den anteponierenden Fiebern die bei weitem überwiegende Mehrzahl bilden. Und lediglich auf diesen letzteren Umstand kommt es an. Ich betone ausdrücklich, daß man die Diagnose »anteponierendes Tertianfieber« nur dann stellen darf, wenn der größte Teil der Schizonten die eben beschriebenen besonderen Formen zeigt. An den Gameten sind entsprechende Veränderungen nicht wahrzunehmen.

Komatöse, typhöse, choleriforme, dysenterische, kardialgische, pneumonische und nephritische Symptome sind von jeher bei Malariafiebern beschrieben und als eine Malariaerscheinung, z. T. als perni-

ziöse Symptome angesprochen worden. Später entstanden Zweifel, ob alle diese Symptome wirklich Malariaerscheinungen wären, oder ob sie als Komplikationen aufzufassen wären., Schon frühzeitig wurde von italienischen Autoren erkannt, daß das so häufig vorkommende Koma und andere Hirnerscheinungen durch eine Anhäufung von Malariaparasiten in den Gehirnkapillaren entsteht. Daß aber die schweren Gehirnerscheinungen, die wir allerdings fast nur beim Tropenfieber antreffen, unter Umständen so leicht zurückgehen können, liegt darin, daß es sich nicht um Verstopfung der Gehirnkapillaren durch Thromben, sondern eben nur durch Parasitenhaufen handelt, einer lebendigen Masse, die sich ohne Schwierigkeit wieder lösen kann. Allerdings scheint es auch Fälle zu geben, in denen eine Giftwirkung der Parasiten das Koma bedingt. Denn Ewing[93] berichtet, daß bei einem Fall, der auf Chinin nicht reagierte und im Koma zugrunde ging, bei der Sektion in den Gehirnkapillaren keine Parasiten gefunden wurden, obgleich intra vitam im peripherischen Blute stets Halbmonde vorhanden gewesen waren.

Aber auch geistige Störungen: rasch vorübergehender Verfolgungswahn, und zwar sowohl bei Tropica (Ziemann[94]) als auch bei Tertiana

Fig. 14. *a—e* kleine Tertianringe bei 4 Stunden anteponierendem Tertianfieber. *f—i* halb- und dreiviertelerwachsene Tertianparasiten bei 4 Stunden anteponierendem Tertianfieber. *k* und *l* Gameten bei 4 Stunden anteponierendem Tertianfieber. Gez. vom Verf.

(Dansauer[39]) sind beobachtet worden. Campbell Highet[36] sah eine akute Manie bei mikroskopisch nachgewiesener Tertiana ausbrechen.

Wir haben aber nicht nur allgemeine Gehirnerscheinungen, die durch Anhäufung der Malariaparasiten in den Gehirnkapillaren hervorgerufen sind, sondern auch lokale Ausfallserscheinungen. So berichtet Mine[95] über sechs Fälle von motorischer Aphasie bei Tropica, v. d. Borne[33] über Trismus und Tetanie bei Tertiana, Marchiafava, Bastianelli und Bignami über bulbäre Symptome bei Tropica und Deutmann[96] schließlich über eine linksseitige Hypoglossusparese, Dysarthrie und Ataxie des linken Armes bei einer vernachlässigten Tropica. Die Ataxie ging bei entsprechender Chinintherapie vollständig, die Hypoglossusparese und Dysarthrie nur zum Teil zurück. Nun ist zwar in keinem der genannten Fälle eine lokale Anhäufung von Malariaparasiten in den betreffenden Gehirnprovinzen pathologisch-anatomisch nachgewiesen worden, wir können aber aus dem Umstand, daß Malariaparasiten im Blute gefunden wurden und die lokalen Störungen unter Chinin schwanden, wohl mit Recht auf ihre Malarianatur schließen.

Die zugleich mit den Fieberanfällen auftretenden und mit dem Aufhören der Fieberanfälle wieder verschwindenden dysenterischen und

choleraähnlichen Erscheinungen beruhen zum Teil auf Anhäufung von Parasiten in den Haargefäßen des Darmes. Für die cholera-ähnlichen Erscheinungen haben wir Sektionsbefunde (v. Eecke[97], Marchiafava & Bignami[98]), für die dysenterischen Erscheinungen fehlen sie noch. Aber sowohl Ford[99] als v. d. Borne[33] und Fontoynent[100] haben bei mikroskopisch festgestelltem Tropen- und Tertianfieber mit den Fieberanfällen einsetzend und mit dem Abklingen des Fieberanfalles wieder verschwindende dysenterische Stühle beobachtet. Da diese Malariadysenterie jeder antidysenterischen Behandlung trotzte und auf Chinin zurückging, so dürfen wir sie wohl als eine Malariaerscheinung auffassen, obgleich keiner der Autoren nach Dysenterieerregern gesucht hat. Andererseits kommen aber Komplikationen von Malaria mit Cholera und Ruhr vor. Den mikroskopischen Nachweis für die letztere Komplikation hat Craig[35] geliefert. Er wies Komplikationen von Tertian- und Tropenfieber mit Amöbenruhr nach.

Der von Woodward[101,102] eingeführte Begriff der Typhomalaria hat sich aber nicht halten lassen. Nach den Untersuchungen von Wilson[103], Liehm[27] und Gavalas[105] handelt es sich um eine Komplikation von Malaria (und zwar sowohl von Tropenfieber als als auch von Tertiana) und Typhus.

Andererseits fand Ewing[93] in einem Falle, bei dem schwere kardialgische Erscheinungen im Vordergrund des klinischen Bildes gestanden hatten, post mortem die Kapillaren des Herzmuskels mit Parasiten vollgestopft, während sie sonst in der Blutbahn selten waren. In entsprechender Weise waren bei einem Falle von hämorrhagischer Nephritis, der intra vitam als eine Komplikation von Typhus und hämorrhagischer Nephritis angesprochen worden war, die Nierenkapillaren durch Thromben infizierter roter Blutkörperchen und freier Parasiten verstopft. Ob aber wirklich eine Malariapneumonie, d. h. eine durch Anhäufung von Malariaparasiten in den Kapillaren der Lungen hervorgerufene Lungenentzündung vorkommt, ist zurzeit noch fraglich. Marchoux[55] hat aus Senegambien, v. d. Borne[33] aus Java über auffallend häufige Bronchopneumonien und Bronchitiden beim Einsetzen mikroskopisch nachgewiesener Tropenfieber berichtet. Marchoux z. B. gibt an, daß Kranke derart gewöhnlich mit der Diagnose Bronchopneumonie ins Lazarett kamen, daß er Tropicaparasiten bei ihnen nachweisen konnte, und daß die Lungenerscheinungen auf Chinin zurückgingen. Allerdings hat keiner der beiden Autoren auf Pneumokokken untersucht. Das hat aber Tsuzuki[40] getan, und nach ihm ist eine Komplikation zwischen Malaria und Pneumonie auf Formosa ziemlich häufig. Der Tod tritt manchmal infolge von Pneumokokkensepsis ein. Während es also nach den beiden ersten genannten Autoren den Anschein hat, als käme eine echte Malariapneumonie vor, sprechen die Untersuchungen Tsuzukis für Komplikation zwischen Malaria und Pneumonie. Diese Frage muß also zunächst noch offen bleiben.

Ganz merkwürdige Erscheinungen werden von Jackson[106] und Gros[107] berichtet. Angeblich mikroskopisch nachgewiesene Malaria verlief unter dem Bilde einer Perityphlitis, Pelveoperitonitis und Parametritis. Alle diese Erscheinungen gingen prompt auf Chinin zugleich mit dem Fieber zurück. Man müßte hier zunächst an einen Irrtum bei der Blutuntersuchung denken, wenn nicht auch Ford[99] aus Manila über fünf unter dem Bilde einer Perityphlitis verlaufende Fälle berichtet hätte. Im ersten Falle operierte er sogar. Als er aber den

Wurmfortsatz gesund fand und das Fieber nach der Operation weiter bestand, machte er eine Blutuntersuchung und fand Tropicaparasiten. Auf Chinin ging dann diese scheinbare Perityphlitis völlig zurück.

Schwarzwasserfieber. In der Pathogenese des Schwarzwasserfiebers sind trotz zahlreicher Arbeiten wesentliche Fortschritte noch nicht zu verzeichnen. Namentlich sind wir bis jetzt noch nicht imstande gewesen, Anzeichen aufzufinden, die uns angeben, ob ein Kranker chininintolerant ist oder nicht; mit anderen Worten, ob wir einen Schwarzwasserfieberkandidaten vor uns haben oder nicht.

Nun liegt der Gedanke nahe, daß die gleichzeitige Erkrankung gewisser lebenswichtiger Organe die Disposition zum Schwarzwasserfieber schafft und v. d. Bergh[110] glaubte in einem Falle gefunden zu haben, daß die Leber bei Schwarzwasserfieberkranken nicht mehr einwandfrei funktionierte, so daß sie nicht mehr imstande wäre, große Zuckermengen zu verarbeiten. Indes Nocht[108] konnte das nicht bestätigen. Auch die gleichzeitige Infektion mit Darmparasiten schafft nach den Beobachtungen Nochts nicht die Disposition zum Schwarzwasserfieber.

Dann ist von Panse[111] die Frage aufgeworfen worden, ob zum Zustandekommen eines Schwarzwasserfieberanfalles ein Fieberanfall, d. h. die Anwesenheit von Malariaparasiten im peripherischen Blute notwendig ist. Denn er fand bei allen den Schwarzwasserfieberfällen, die er im Entstehen beobachten konnte, Malariaparasiten. Indes auch hier zeigen die Beobachtungen von Nocht, daß das nicht der Fall ist.

Ebensowenig können wir mit Bestimmtheit sagen, wo eigentlich im Organismus der massenhafte Zerfall der roten Blutkörperchen vor sich geht. Die Versuche Nochts[108] haben es wahrscheinlich gemacht, daß der Zerfallsort die Milz ist. Er konnte nämlich bei zwei Hunden, denen Milzsaft von anderen Hunden intravenös und sodann Chinin subkutan eingespritzt wurde, Hämoglobinurie beobachten, während durch einfaches Chiningeben niemals Hämoglobinurie erzeugt wurde, obgleich die roten Blutkörperchen das Chinin in recht erheblichem Maße aufnahmen.

Indes die Schwarzwasserfieber-Pathogenese enthält noch verschiedene andere Fragen, die wir erst ungenügend beantworten können. So ist die Erscheinung auffällig, daß in manchen Fällen von Schwarzwasserfieber, die durch eine Chinindosis hervorgerufen waren, eine zweite gleich große Dosis anstandslos vertragen wird, in anderen Fällen aber eine zweite Chinindosis wieder Hämoglobinurie hervorruft. R. Koch[112] nimmt an, daß im ersteren Falle alle gegen Chinin widerstandsunfähigen roten Blutkörperchen durch die erste Chiningabe vernichtet wurden, im zweiten Falle nicht.

Die Anurie und die auffallende Tatsache, daß urämische Erscheinungen trotz bestehender Anurie so gut wie immer fehlen, erklärt de Haan[113] folgendermaßen. Er nimmt an, daß Anurie eintritt, sobald der Filtrationsdruck in den Glomerulis nicht mehr imstande ist, die in den Harnkanälchen befindlichen Hämoglobinzylinder fortzuspülen. Das Fehlen der urämischen Erscheinungen erklärt er durch die starke Herabsetzung aller Körperfunktionen, die infolge des massenhaften Zugrundegehens der roten Blutkörperchen eintritt.

VI. Die hygienischen Beziehungen der Malariaparasiten. Prophylaxe und Ausrottung der Malariafieber.

In bezug auf die Prophylaxe ist in den letzten 5 Jahren ganz außerordentlich gearbeitet worden, und diese zahlreichen Arbeiten haben sehr bemerkenswerte Resultate gezeitigt. Leider müssen wir aber gleich von vornherein eingestehen, daß **keine** einzige der angewendeten prophylaktischen Methoden eine **absolute Sicherheit** gegen eine Infektion mit Malaria bietet. Außerdem darf man auch hier nicht schematisieren, sondern muß individualisieren: unter Berücksichtigung der lokalen Verhältnisse der Infektionschancen und der äußeren Bedingungen, unter denen sich die Prophylaktiker befinden.

Die Prophylaxe kann, da die Infektion lediglich durch die Stiche infizierter Anophelinen stattfindet, nach folgenden drei Gesichtspunkten betrieben werden.

1. Ausrottung der Anophelinen,
2. Schutz vor den Stichen infizierter Anophelinen (Mechanische Prophylaxe).
3. Chininprophylaxe.

1. **Ausrottung der Anophelinen.** Die Maßnahmen können sich richten

a) gegen die geflügelten Insekten,

b) gegen die im Wasser lebenden Larven.

Ad a. Die Maßnahmen gegen geflügelte Insekten haben Aussicht auf Erfolg natürlich nur in geschlossenen Räumen. Man kann versuchen auf diese Weise die überwinternden, befruchteten Weibchen abzutöten. Am häufigsten wird Pyrethrum (2 g auf den Kubikmeter) zur Betäubung der Tiere benutzt. GILES[62] hat an Stelle dieses ziemlich theuren Mittels eine Mischung von 1 Teil Salpeter, 1 Teil Holzkohle und 8 Teilen Schwefel vorgeschlagen. Im Notfall kann man sich auch mit dem Verbrennen von Tabakblättern helfen.

Ad b. Es hat sich bei den zahlreichen Versuchen, die in dieser Beziehung gemacht worden sind, sehr bald herausgestellt, daß das Abtöten der Larven gar nicht so einfach und unter bestimmten Umständen überhaupt unmöglich ist. Selbst wenn die larvenhaltigen Tümpel mit Petroleum oder Saprol übergossen werden können ($^1/_4$—$^1/_2$ l pro qm Wasserfläche) und diese Petrolisierung alle Wochen zweimal wiederholt wird, ist es nicht leicht, eine zusammenhängende Deckschicht von Petroleum auf dem Wasser zu erzielen (GALLI-VALERIO[114]). Außerdem treibt jeder Windzug die mühsam hergestellte Petroleumschicht auseinander, und man kann also nur an windstillen Tagen die gewünschte Wirkung — Abtöten der Larven — erzielen.

Sind aber die Brutstätten der Anophelinen zu ausgedehnt, erzeugt z. B. jeder Fußtritt des weidenden Rindviehs einen neuen Brutplatz (GORGAS[115]), dann wird man von vornherein von einer Petrolisierung Abstand nehmen. Aber auch da, wo die Bruttümpel der Anophelinen zugleich die Trinkwasserbehälter der Bevölkerung abgeben wie z. B. in Istrien (LENZ[116]) wird von einer Petrolisierung nicht die Rede sein können. Ebenso ist das in Nordholland der Fall, wo die Brutstätten der Anophelinen zugleich Viehtränken sind. Wurden solche Tümpel mit Petroleum begossen und soff das Rindvieh von diesem Wasser, so schmeckte die Milch solcher Kühe nach Petroleum (SCHOO[1]).

Zum Glück ist in dieser Beziehung durch das Entdecken von natürlichen Mückenlarvenfeinden ein Fortschritt gemacht worden. Als die weitverbreitetsten Mückenlarvenfeinde haben sich die Notonekten (Rückenschwimmer) erwiesen, und es ist zu erhoffen, daß durch Einsetzen dieser Tiere in Anophelesbrutstätten, die einerseits wirtschaftlich unentbehrlich sind und andererseits nicht mit Petroleum behandelt werden können, die Larven vernichtet werden. Ein besonders begieriger Larvenjäger unter den Fischen ist, wie Otto und Neumann[117] in Brasilien feststellen konnten, der Barrigudo. Mit Notonekten erzielte Dempwolff[22] auf der Gazelle-Halbinsel sehr gute Erfolge: »In den 17 Wassertanks einer Europäeransiedlung gelang es auf diese Weise (d. h. nach Einsetzen von Notonekten) sämtliche Culexlarven in einer Woche zu vernichten, worauf sich die Abnahme der Mückenplage in jenen Häusern angenehm bemerkbar machte.« In diesem Falle ist zwar die Rede von Culexlarven, die Notonekten verzehren aber auch Anophelinenlarven.

Besondere Schwierigkeiten können entstehen, wenn große Bewässerungsanlagen zu Anophelinenbrutstätten geworden sind. Das ist z. B. in Nordholland mit den das Land durchziehenden Kanälen der Fall. Beseitigt können diese Kanäle nicht werden, weil sie der Schiffahrt dienen. Das Einleiten von Seewasser tötete zwar die Anophelinenlarven, beeinträchtigte aber den Graswuchs in der nächsten Umgebung derart, daß die Kühe nicht mehr genügend Milch gaben. Man nahm also vom Einleiten des Seewassers wieder Abstand. — (Schoo[1]).

Ähnliche Schwierigkeiten finden sich nach Giles[62] in Punjab (Indien). Hier sind die Bewässerungsgräben, ohne die das Land eine Wüste werden würde, Anophelinenbrutstätten. Bemerkenswerterweise sind es aber nicht die eigentlichen Gräben, in denen die Anophelinen brüten, sondern die infolge schlechten Baues dieser Gräben entstehenden Pfützen und Tümpel, die die Brutplätze abgeben. Giles[62]) schlägt daher vor, die genannten Kanäle mit größter Vorsicht anzulegen, damit keine Leckagen entstehen.

Er führt die Erscheinungen, daß im Nildelta, das ebenfalls von zahlreichen Bewässerungskanälen durchzogen ist, die Malaria sehr viel weniger als in Punjab verbreitet ist, darauf zurück, daß im Nildelta der Bau der Kanäle sehr viel besser und die Leckagen infolgedessen sehr viel seltener sind.

Überhaupt hat man mit der Zeit erkannt, daß die künstlich, unabsichtlich vom Menschen geschaffenen Brutplätze (Wassertanks, schlecht angelegte Drainagegräben, Gräben entlang den Eisenbahnlinien) ebenso sehr und unter Umständen noch viel mehr in Betracht kommen, als die natürlichen Brutplätze. Es wird also unter Umständen nötig werden, wenn alle anderen Mittel nicht anwendbar sind, den Boden trocken zu legen oder zu drainieren. Das ist zweifellos das beste, aber auch das teuerste Mittel. Ein solches Vorgehen wird als Assanierung bezeichnet. Da, wo es mit der nötigen Kenntnis der Lebensgewohnheiten der Anophelinen vorgenommen wird, kann es auf dem engbegrenzten Gebiete einer Stadt in kurzer Zeit recht gute Resultate erzielen. So ist es z. B. in Klang und Port Swettenham (Malaienstaaten) mit einem Aufwand von 160000 Mark gelungen, den Boden im Laufe eines Jahres in ausgiebiger Weise zu drainieren, sumpfige Strecken mit Erde aufzufüllen und auf diese Weise zahllose Anophelinenbrutstätten zu vernichten. Die Malariamorbidität fiel danach in den beiden Städten um 67 %, während sie außerhalb um 3,5 % zugenommen hatte (Watson[118]).

Da allerdings, wo Grundwasser in breitem Strom ständig zutage tritt und fortgesetzt neue Brutstätten bildet, wie das z. B. nach OLLWIG[45] im Binnenhafen von Dar es Salam der Fall ist, wird auch Drainage nicht anwendbar sein, weil die Kosten zu hoch werden würden. In einem solchen Falle wird man sich der Chinin- und der mechanischen Prophylaxe zuwenden.

Die Moskitobrigaden[119] von ROSS wurden schon in Bd. I S. 785 erwähnt. Diese Brigaden bestehen aus gut unterrichteten Leuten, die unter der Oberaufsicht eines Arztes arbeiten und quartierweise, von Haus zu Haus gehend, die betreffende Stadt nach Anophelinenbrutplätzen absuchen. Da es sich bei dieser Arbeit nicht nur darum handelt, die natürlichen Brutplätze unschädlich zu machen, sondern auch die künstlich geschaffenen zu beseitigen, so erfordert ein solches Vorgehen viel Personal und daher große Geldmittel. ROSS hat mit seinen Versuchen, die Mücken auf dem engbegrenzten Gebiete einer Stadt auszurotten, in Ismaïla[119a] mit Hilfe seiner Moskitobrigaden einen höchst erfreulichen Erfolg gehabt. Die Malariazugänge, die bis dahin pro Jahr 2000 in Ismaïlia betragen hatten, gingen auf 200 zurück. Erreicht wurde dieses Resultat nach sechsmonatiger Arbeit mit einem Kostenaufwand von rund 90000 Mk. Auch ist es gelungen, diesen schönen Erfolg auf die Dauer zu behaupten. (Briefliche Mitteilung von ROSS an den Verf.)

b) Mechanische Prophaxe. Dem auf S. 784 in Bd. I Gesagten ist hinzuzufügen, daß die Ergebnisse der Eindrahtung je nach den Gegenden bis jetzt sehr verschieden gewesen sind. Sehr gute Resultate wurden in Italien und in Nordholland (SCHOO[1]) erzielt. Dort handelte es sich um die Eindrahtung solid gebauter Häuser. In tropischen Gegenden aber, wo die Häuser zum Teil undicht gebaut sind (GILES[62]) und die Anophelinen nicht nur durch Türen und Fenster, sondern auch durch andere zahlreiche Öffnungen eindringen können, ließ sich ein Drahtschutz mit Erfolg nicht anbringen. Dazu kommt, daß die Häuser, wenn sie nicht von vorneherein mit Rücksicht auf Drahtschutz gebaut sind, beim nachträglichen Anbringen von Drahtschutz zu heiß werden (DANIELS[120], DEMPWOLFF[22], STEUBER). Auch sind die Kosten nicht ganz unbedeutend, weil nur Messing- oder verzinkter Eisendraht benutzt werden können. Einfacher Eisendraht rostet zu schnell durch. STEUBER berechnet für Deutsch-Ostafrika den Drahtschutz eines Fensters auf 8 Mk., einer Thür mit Vorbau auf 43 Mk. Aber selbst Messingnetze erfordern fortwährend Reparaturen (durchschnittlich dreimal im Jahre).

Trotz aller Sorgfalt drangen zuzeitendie Anophelinen in das mit Drahtschutz versehene Krankenhaus von Dar es Salam, so daß die Kranken Moskitonetze erhalten mußten, und in einem bekannten Malariahause Dar es Salams erkrankte auch, nachdem das Haus eingedrahtet worden war, jeder dorthin Ziehende an Malaria (OLLWIG[45]). In einem anderen Falle allerdings half die Eindrahtung eines solchen Malariahauses. Erst ein Jahr später, nachdem die Eindrahtung defekt geworden war, traten wieder Malariaerkrankungen bei seinen Bewohnern auf (MEIXNER & KUDICKE[121]).

Außer dieser einen günstigen Erfahrung mit Drahtschutz in den Tropen ist mir noch eine andere aus den Tropen stammende bekannt geworden. Die Japaner haben in Formosa sehr gute Resultate mit Eindrahtung ihrer Truppenbaracken erzielt. 1897—1900 schwankte

die Malariamorbidität zwischen 2724,35 und 2212,8 pro Mille. Die Mortalität zwischen 17,34 und 21,40 pro Mille. Seit 1901 (Eindrahtung) ging sie bis auf 256,52 pro Mille mit 0,7 pro Mille Mortalität zurück (Mine[122]).

Auch Schiffe hat man in entsprechender Weise zu schützen gesucht. So hat Poech[123] den Versuch gemacht, das Mannschaftslogis auf Dampfern durch Einsetzen von Moskitogaze zu schützen und auch die Windfänger in entsprechender Weise mit Moskitomull zu versehen (siehe beistehende Figur). Er zieht Mull der Metallgaze vor, weil dieser leicht sofort auszuwechseln ist, sobald der Gazeverschluß undicht geworden ist. Auch ist Moskitomull sehr viel billiger als Drahtgaze. Die Temperatur in den geschützten Räumen war nur 1/2° C höher als die Außentemperatur.

Auch transportable mückensichere Zelte sind konstruiert worden. Doch wird die Metallgaze auf dem Transport leicht beschädigt.

Ein brauchbarer Schutz durch Einreibungen ist bisher nicht erzielt worden. Es ist aber berichtet worden, daß durch den Genuß verschiedener Substanzen, z. B. von Zitronen (Di Mattei), Meerrettich (v. Düring) der Körper eine Ausdünstung erhielte, die den Mücken unangenehm wäre und sie vom Stechen abhielte. Nach Schüffner sollen auch die Javanen eine Pflanze kennen, deren Genuß die Mücken fern hält.

Fig. 15. Sogenannter Windfänger mit eingesetzter Moskitogaze. Nach Poech.

c) **Die Chininprophylaxe.** a) **Die Grammprophylaxe***). Die zahlreichen Erfahrungen der letzten Jahre haben gelehrt, daß wir selbst mit der Grammprophylaxe (vgl. Bd. I, S. 784) nicht immer imstande sind, eine Infektion mit Malaria zu verhüten. Ja, es sind sogar Schwarzwasserfieberfälle dabei — zwei von Nocht[108], zwei von Dempwolff[22], zwei von Meixner & Kudicke[121] und je einer von Ziemann[94] und Hintze — berichtet worden.

Während z. B. Külz[125] und Krüger[43] aus Togo berichten, daß es ihnen stets gelang, sich mit Chinin 1,0 jeden 8. und 9. Tag auch unter ungünstigen Umständen gesund und frei von Fieber zu halten, und Morgenroth[126] die gleiche Chininisierung in Deutsch-Südwestafrika vollkommen ausreichend fand, erkrankte Poech[126a] in Neuguinea bei der gleichen Prophylaxe nach 3 Monaten an leichtem Fieber. Hintze[124] sah in Neuguinea bei Verabreichung von Chinin 1,0 in Lösung jeden

*) Als Grammprophylaxe bezeichne ich nur diejenige Prophylaxe, bei der an **2 aufeinander folgenden Tagen** je 1,0 g Chinin gegeben werden, als Halbgrammprophylaxe nur diejenige, bei der jeden 5. Tag 0,5 g Chinin gegeben wird. Die zahlreichen Modifikationen, die in dieser Beziehung versucht worden sind, kann ich nicht alle anführen. Ich bemerke nur, daß Ziemann[94] mit Chinin 1,0 g jeden 4. Tag und Ipscher mit Chinin 1,0 g jeden 5. Tag recht gute Erfolge hatten. Celli[83a] hat in letzter Zeit in Italien während der Malariazeit täglich 0,5 g Chinin mit gutem Erfolge gegeben, ein Verfahren, das bereits 1871 Schweinfurth während seines Aufenthaltes in den Sumpfgebieten des weißen Nils bei sich selbst mit gutem Erfolg angewendet hatte.

10. und 11. Tag, 5 Stunden nach der Mahlzeit, bei frisch eingeführten und sofort dieser Prophylaxe unterworfenen Chinesen auffallenderweise so gut als keinen Erfolg. MEIXNER & KUDICKE[121] beobachteten in Deutsch-Ostafrika bei einer unter gänzlich verschiedenen äußeren Bedingungen geübten Grammprophylaxe das eine Mal 12,5%, das andere Mal 57,1% Malariaerkrankungen. Diese letztere Erfahrung spricht dafür, daß unter besonderen Bedingungen, wenn also z. B. die Infektionschancen groß, d. h. viel Anophelinen vorhanden oder die Prophylaktiker besonderen Anstrengungen und Strapazen ausgesetzt sind, die Chinintage näher auseinander, bis auf den 6. und 7. resp. 5. und 6. Tag geschoben werden müssen.

Nun aber vertragen eine Reihe von Leuten — namentlich auch Frauen — die großen Chinindosen, wie sie die Grammprophylaxe erfordert, auf die Dauer nicht. So beobachtete GUDDEN[126b] an Bord der »Vineta« bei 4% des Grammprophylaktiker schon nach der dritten Chininausgabe schwere Vergiftungserscheinungen. Bemerkenswert ist, daß alle die Schwererkrankten zum Maschinenpersonal gehörten. KÜLZ[125] hat über einen Fall von Chininidiosynkrasie (ausgedehnte Blutungen in die Haut und aus der Magen- und Darmschleimhaut) berichtet, und MORGENROTH[126] sah regelmäßig Blutungen nach Chinin 1,0 bei komplizierendem Skorbut auftreten.

Trotz und alledem muß nach wie vor angestrebt werden, daß die pro die zu nehmende Chinindosis nicht unter 1,0 beträgt. Sind die Beschwerden sehr groß, so kann versuchsweise nur am ersten Chinintage Chinin 1,0 und am zweiten dann nur 0,5 gegeben werden. Jedenfalls ist ein dauerndes Chininnehmen nur in Gegenden notwendig, wo ständig eine starke Infektionsgelegenheit vorhanden ist, wie z. B. in Deutsch-Neuguinea. In Gegenden aber, in denen **Saisonmalaria** herrscht, ist eine Prophylaxe nur während der schlechten Jahreszeit notwendig. Ob es sich in solchen Gegenden mehr empfiehlt, mit der Chininisierung beim Einsetzen der Regen oder erst beim Auftreten der Anophelinen zu beginnen, muß die Erfahrung lehren. Es werden da sicher lokale Einflüsse zu berücksichtigen sein. Außerdem müssen die äußeren Bedingungen, unter denen die Prophylaktiker sich befinden, entsprechend in Rechnung gezogen werden.

Handelt es sich aber darum, Leute, die früher an Malaria gelitten haben und sich zurzeit in einer malariafreien Gegend befinden, lediglich vor Rückfällen ihrer alten Malaria zu behüten, sind also Reinfektionen ausgeschlossen, so genügt es vollkommen, jeden 9. und 10. oder 10. und 11. Tag Chinin 1,0 zu nehmen.

Es ist zu hoffen, daß mit **Nochts[109] Methode** (Chinin fünfmal täglich 0,2) ein noch weitgehenderer Schutz als bisher gegen die Infektion mit Malaria erzielt werden kann. Bei dieser Art der Chininisierung treten die unangenehmen Nebenwirkungen des Chinins ganz in den Hintergrund, so daß es möglich wird, nicht nur zwei, sondern selbst drei Chinintage aufeinander folgen zu lassen. Damit ist aber viel erreicht. Infektionen, die sich resistent gegen zweitägige Chininbehandlung zeigten, wurden durch eine dreitägige Chininbehandlung geheilt (VAGEDES[9–11], OLLWIG[45]*). Allerdings ist das NOCHTsche Verfahren

---

*) OLLWIG beobachtete in Dar es Salam, daß die Malariainfektion bei 2 Chinintagen (9. und 10. Tag je 1,0 g Chinin) in 4% der Fälle, bei 3 Chinintagen aber nur in 1/2% der Fälle bestehen blieb.

bisher nur in der Behandlung und noch nicht in der Prophylaxe der Malaria angewendet worden.

Es liegt aber kein Grund vor, anzunehmen, daß ein Verfahren, das einen bereits infizierten Körper von seiner Malaria befreien kann, nicht auch einen gesunden Körper vor Infektion schützen könnte.

Anwendbar ist ein solches Verfahren natürlich nur bei **überzeugten** Prophylaktikern.

Die Chininprophylaxe ist noch 3 Monate nach dem Verlassen einer Fiebergegend fortzuführen. Außerdem hat der Prophylaktiker nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn er die **Prophylaxe regelmäßig** betreibt.

b) **Die Halbgrammprophylaxe.** Die unangenehmen Nebenwirkungen der Grammprophylaxe haben dazu geführt, zu versuchen, ob man nicht mit halben Grammen den nötigen Schutz gegen eine Malariainfektion erreichen könnte. A. PLEHN[127, 128] ist der Hauptvertreter dieser Prophylaxe: jeden 5. Tag Chinin 0,5. Bei dieser Art der Prophylaxe fehlen die unangenehmen Nebenwirkungen so gut wie ganz, die Prophylaxe kann jahrelang fortgesetzt werden und die Leute erkranken draußen in einer Malariagegend weniger als Nichtprophylaktiker. Auch leiden sie nach A. PLEHNS[128] Statistik weniger an Schwarzwasserfieber als die Nichtprophylaktiker. Indes andere Autoren haben zum Teil andere Beobachtungen mit der Halbgrammprophylaxe gemacht. Während KUHN mit der Halbgrammprophylaxe zufrieden ist, gibt MAASS[129, 130] an, daß er bei 27 Weißen 52,3% Erkrankungen in Südwestafrika hatte. KRÜGER[43] sagt, daß die Halbgrammprophylaktiker in Togo sehr häufig erkrankten und IPSCHER[131, 132] schreibt: »Die PLEHNsche Prophylaxe — 0,5 jeden 5. Tag — hat eigentlich vollständig versagt, wenn man berücksichtigt, daß sie bis zu meiner Ankunft in Duala im November 1900 ausschließlich maßgebend war . . . Die fünftägige 1 Grammprophylaxe hat folgenden Erfolg gehabt gegenüber der 0,5 Grammprophylaxe (nach PLEHN): Bei einer Iststärke von 19 Mann im Sommer 1900 betrug bei 0,5 g Chinin die Zahl der Kranken in Duala 49, im Sommer 1901 bei einer Iststärke von 20 Mann bei 1,0 g Chinin acht, von denen vier Fälle aus dem Innern ohne Prophylaxe gekommen waren, also nicht dieser anzurechnen sind.«

Der Brennpunkt der Halbgrammprophylaxe liegt aber in ihrem Verhältnis zur Schwarzwasserfieberfrage. (Vgl. Bd. I, S. 808).

Nach A. PLEHNS[128] Statistik erkrankten zwar nur 13% der Halbgrammprophylaktiker in Kamerun an Schwarzwasserfieber, während die Nichtprophylaktiker zu 57% erkrankten, aber schon die Statistik ZIEMANNS[94], die allerdings von einem anderen Gesichtspunkt aus abgefaßt ist, ergibt für die regelmäßigen Halbgrammprophylaktiker einen Anteil von $66^2/_3$% an Schwarzwasserfieber, für die regelmäßigen Grammprophylaktiker aber nur $8^1/_2$%. ZIEMANN[91] selbst vertraute sich der Halbgrammprophylaxe nicht an, sondern nahm jeden 4. Tag 1,0 g Chinin und blieb andauernd fieberfrei.

Die Schwarzwasserfieberfrage bekommt aber ein ganz anderes Gesicht, wenn diejenigen Fälle von Schwarzwasserfieber mit in Betracht gezogen werden, die bei regelmäßigen Halbgrammprophylatikern **nach dem Verlassen** von Malariagegenden beobachtet werden. Solche Fälle (je einen) teilten RUGE[133, 134] und SCHLAYER[135] mit, und NOCHT[108] berichtet in seiner letzten Arbeit allein über zehn derartige Fälle.

Aus dem oben Mitgeteilten geht also zweifelsohne hervor, daß die Grammprophylaxe der Halbgrammprophylaxe in bezug auf die Verhütung des Schwarzwasserfiebers überlegen ist. Die Halbgrammprophylaxe ist in der Mehrzahl der Fälle nicht imstande, eine Infektion mit Malaria zu verhindern. Sie verhindert lediglich den Ausbruch häufiger Anfälle. Die Halbgrammprophylaktiker sind mehr oder weniger latent infiziert. Diese Art der Prophylaxe begünstigt also sicher in vielen Fällen ein Inveterieren der Malaria, und da dies Inveterieren der Malaria die Hauptbedingung zum Entstehen des Schwarzwasserfiebers ist, so schafft die Halbgrammprophylaxe in solchen Fällen mittelbar die Disposition zum Schwarzwasserfieber. Allerdings schiebt sie den Ausbruch hinaus, so daß die meisten Fälle sich erst nach dem Verlassen der Malariagegenden ereignen.

Kurze Zusammenfassung aller in Betracht kommenden prophylaktischen Maßnahmen.

Es muß zunächst zwischen Leuten geschieden werden, die ihren Aufenthalt ständig (A) in einem Malarialande haben und solchen, die sich nur vorübergehend (B), wie z. B. Schiffsbesatzungen, in Malariagegenden aufhalten.

A. Prophylaxe bei ständigem Aufenthalt.

I. Persönliche Prophylaxe.

a) Der einzelne, ständig in Malariagegenden lebende Europäer schützt sich am besten durch die Chininprophylaxe, und zwar durch die Grammprophylaxe. Aber nur in einem Lande, in dem ständige Infektionschancen bestehen, wie z. B. in Deutsch-Neu-Guinea, ist es notwendig, das ganze Jahr hindurch Chinin zu nehmen. in einer Gegend mit Saison-Malaria braucht das Chinin nur während der schlechten Jahreszeit genommen zu werden und noch 2 Monate länger. Sind die Infektionschancen besonders groß, so wird der Zwischenraum zwischen den einzelnen Chinindoppeltagen kürzer zu bemessen sein als da, wo die Infektionschancen geringer sind. Man wird also eventuell jeden 7. und 8. oder jeden 6. und 7. vielleicht jeden 5. und 6. Tag Chinin 1,0 nehmen. Werden so große Mengen nicht vertragen, so kann man versuchen mit Chinin 1,0 am ersten und 0,5 am zweiten Tage auszukommen. Ein **überzeugter Prophylaktiker** wird sich aber vermutlich mit Nochts Methode ($5 \times 0{,}2$ täglich) stets auf der Grammdosis für 2 Tage, eventuell sogar auf 3 Tage halten können. Dieses letztere Verfahren ist dem halben Gramm am 2. Chinintage vorzuziehen. **Die Prophylaxe ist regelmäßig durchzuführen.**

Treten trotz regelmäßig durchgeführter Prophylaxe Fieber auf, so sind diese erst gründlich auszuheilen und dann erst die Prophylaxe wieder aufzunehmen.

Beim Chininnehmen sind die bekannten Vorsichtsmaßregeln zu beobachten. Chinin wird am besten früh nüchtern genommen. Wer das nicht verträgt, muß es 4—5 Stunden nach dem Essen nehmen. Am besten wird Chinin als Pulver in Oblaten (nicht in Zigarettenpapier) genommen. Pillen und Tabletten dürfen nur dann genommen werden, wenn man sich vorher von ihrer Löslichkeit überzeugt hat. (In den Tropen werden auch Pillen und Tabletten, die ursprünglich löslich

waren, mit der Zeit unlöslich.) Jemand, der nach Chinin 1,0 keine Beschwerden bekommt, hat das Chinin nicht resorbiert.

Die farbige Dienerschaft muß malariafrei gemacht werden, da sie für den einzelnen Europäer die Hauptinfektionsquelle abgibt. Da es sich bei diesen Leuten um Mußprophylaktiker handelt, muß ihnen das Chinin in Lösung gegeben werden, damit man das Nehmen des Chinins auch kontrollieren kann. Europäische Kinder erhalten Chinin am besten als Chininschokolade. Säuglinge, die noch nicht laufen können, sollen ständig unter Moskitoschutz gehalten werden. Das Wohnhaus darf nicht an einem notorisch ungesunden Platz errichtet werden. Solche notorische Plätze sind den Eingeborenen bekannt.

In nächster Nähe des Hauses keine unnötigen Wasseransammlungen dulden und keine künstlichen Brutplätze schaffen! (Weggeworfene Konservenbüchsen, undichte Drainagen, Springbrunnen, Dachrinnen usw.) In die wirtschaftlich nötigen Wasseransammlungen (Tanks) Mückenlarvenfeinde setzen! Regenwassertonnen eventuell eindrahten! Über den Betten Moskitonetze anbringen. Eindrahtung nur bei entsprechend gebauten Häusern möglich und nur anzuwenden, wenn Chinin aus irgend einem Grunde versagt (Idiosynkrasie, mangelhafte Resorption).

b) **Europäische Truppen.** Für solche im Felde ist nur die Chininprophylaxe (Grammprophylaxe) durchführbar. Strenge Kontrolle des Chininnehmens ist nötig, da es sich um Mußprophylaktiker handelt. Lösliche Chinintabletten dürfen nicht über 0,5 groß sein, da sie sonst zu schwer zu schlucken sind. Die Prophylaxe ist so einzurichten, daß die Mannschaften auf Posten und beim Schießen frei vom Chininrausch sind. Eindrahtung ist nur in der Garnison mit Erfolg möglich. Außerdem: Belehrung der Mannschaften über die Infektionsweise der Malaria.

c) **Für farbige Arbeiter** Chinin in 10proz. Lösung. Grammprophylaxe.

II. Allgemeine Prophylaxe.

a) **Mückenvertilgung** kann mit Aussicht auf Erfolg entweder durch besonders ausgebildete Leute (Ross' Moskitobrigaden) unter Aufwendung großer Geldmittel vorgenommen werden, oder durch

b) Drainage, Trockenlegen von Sümpfen und Tümpeln (Assanierungsarbeiten) erzielt werden. Das letztere Verfahren ist das erfolgreichere, und namentlich ist der einmal errungene Erfolg leichter zu behaupten. Die Kosten sind allerdings noch größer als im ersten Falle.

B. Für Leute die sich nur vorübergehend in Malariagegenden befinden,

kommt nur die persönliche Prophylaxe in Gestalt der Grammprophylaxe in Frage. Befinden sich diese Leute an Land, so treten noch die unter A, I, a und b aufgeführten Maßnahmen hinzu, befinden sich diese Leute an Bord, so ist darauf zu achten, daß das Schiff mindestens in einer Entfernung von 1000 m von Land verankert wird.

Die beste Zeit zum Chininnehmen an Bord unserer Kriegsschiffe ist nachmittags $4^1/_2$ Uhr, da um 12 Uhr zu Mittag und um 6 Uhr zu Abend gegessen wird. Das Halten von Wasserpflanzen an Bord verbieten! Nochts Methode nur bei zuverlässigen Leuten versuchen!

Belehrung der Mannschaften über die Infektionsweise der Malaria, keine Beurlaubungen nach Sonnenuntergang.

Sind Anophelinen in größerer Menge an Bord gekommen, weil das Schiff aus militärischen oder anderen Gründen in größerer Nähe unter Land ankern mußte, so wird das Schiff am besten dadurch von Mücken befreit, daß man in See geht und mehrere Tage mit großer Fahrt gegen den Wind andampft. Die Seitenfenster müssen dann namentlich in der Abenddämmerung ständig geöffnet sein, denn die Mücken fliegen um diese Zeit nach dem hellen Schein der Fenster, werden von dem starken Luftzug außen erfaßt und fortgetrieben (GUDDEN[136]).

Ausrottung der Malaria nach R. Koch. (Vgl. Bd. I, S. 787.) Dem KOCHschen Verfahren ist von verschiedenen Seiten der Vorwurf der Irrationalität gemacht worden. Es hieß, es wäre aussichtslos, auf diese Weise die Malaria ausrotten zu wollen, weil ja die Gameten und im besonderen die Halbmonde dem Chinin widerständen und im peripherischen Blute blieben. So gaben GUALDI & MARTIRANO[137] an, daß sich die Halbmonde auch nach Chininbehandlung in den Anophelinen entwickeln könnten. SCHOO[1] führte an, daß die an Tertiana Leidenden das Chinin nicht genügend lange nähmen, um die Gameten aus dem peripherischen Blute zu vertreiben. Im Experiment stellte aber SCHOO[1] fest, daß sich bei Leuten, die an drei aufeinander folgenden Tagen je 1,0 Chinin bekommen hatten, die Tertianparasiten nicht mehr in Anopheles entwickelten, und schon 6 Stunden nach Verabreichung von 1,0 Chinin gelang bei der günstigen Temperatur von 25° C keine Anophelineninfektion mehr, während im Kontrollversuch 4 Stunden vor dem Anfall $1/_3$ der Tiere mit dem Blute desselben Kranken infiziert werden konnten. SCHAUDINN und JANCSÓ allerdings geben an, daß ihnen die Infektion der Mücken auch nach Verabreichung von Chinin gelang.

Trotzdem ist das KOCHsche Verfahren mit bestem Erfolg auf den Brionischen Inseln (FROSCH[138], BLUDAU[139]), in Franzfontein (Deutsch-Südwestafrika, VAGEDES[9—11]) und in Dar es Salam (OLLWIG[42]) zur Durchführung gelangt, ohne daß zu seiner Ausführung so viel Geld und Personal wie für Moskitobrigaden nötig gewesen wären. Allerdings ist auch dies Verfahren nur auf einem engbegrenzten Bezirk anwendbar, und es ist noch schwieriger als bei den anderen Verfahren, die errungenen Vorteile zu behaupten. Das Behaupten der errungenen Vorteile geschieht dadurch, daß Zuwandernde stets auf Malariaparasiten untersucht und sofort in Behandlung genommen werden, sobald sie sich als infiziert erweisen. Wird dies Verfahren nicht eingehalten, so geht der anfängliche Erfolg rasch wieder verloren, wie das Beispiel von Stephansort zeigt. Zu berücksichtigen ist auch die Erfahrung, daß in nördlichen Ländern die Tertiana auch nach zweimonatiger Grammprophylaxe regelmäßig ihre Frühjahrsrecidive hat (FROSCH), und in den Tropen zur Zeit des Monsunwechsels z. B. regelmäßig Rückfälle auftreten. Diese Rückfälle sind entsprechend zu behandeln. Auch gelingt es oft nicht, mit zwei Chinintagen der Infektion Herr zu werden (OLLWIG, VAGEDES). Da solche Fälle zu Hausinfektionen Veranlassung geben können (VAGEDES), müssen sie mit drei Chinintagen behandelt werden. OLLWIG sah in Dar es Salam bei zweitägiger Grammprophylaxe (9. und 10. Tag) die Malariainfektion in 4% der Fälle, bei dreitägiger Grammprophylaxe nur in $1/_2$% der Fälle bestehen bleiben. Indes diese Erscheinungen sind für eine rasche Weiterverbreitung der Malaria nicht so günstig, als man von vornherein annehmen sollte. Die Infektion

der Anophelinen mit Tropicaparasiten tritt nämlich selbst unter günstigen äußeren Umständen nur dann ein, wenn die Halbmonde zahlreicher im Blute vorhanden sind, und die Tiere wiederholt parasitenhaltiges Blut saugen. So fand DANIELS, daß selbst nach viermaligem Saugen solchen Blutes erst bei $66^2/_3$% der Anophelinen der Tropicaparasit zur Entwicklung kam. Je energischer aber von vornherein die Behandlung ist und je konsequenter die Nachbehandlung durchgeführt wird, um so weniger Gameten finden sich im peripherischen Blute, um so geringer ist also die Infektionschance für die Anophelinen.

Ich muß noch kurz noch einen Vorwurf streifen, der dem Verfahren von R. KOCH gemacht worden ist. F. PLEHN hat seinerzeit darauf hingewiesen, daß durch eine Chininisierung der eingeborenen Bevölkerung dieser der bis dahin gewonnene Immunitätsgrad genommen und sie damit den Schädigungen der Malaria viel mehr als früher ausgesetzt würde.

Diese befürchteten schlimmen Folgen haben sich nun da nicht eingestellt, wo die Bevölkerung nach KOCHscher Methode behandelt worden ist. Es hat vielmehr das Gegenteil stattgefunden. Dazu kommt, daß eine wirkliche Immunität gegen Malaria nur in jenen Gegenden zustande kommt, in denen eine seßhafte Bevölkerung das ganze Jahr hindurch Neu- resp. Reinfektionen mit Malaria ausgesetzt ist. In Gegenden mit Saisonmalaria fehlt diese volle Immunität so wie so. Die ausgesprochene Immunität kommt aber nur durch eine ungeheure Kindersterblichkeit zustande (DEMPWOLFF, STEUBER[69]). Wird aber die bestehende Malaria mit Chinin bekämpft, so ist die Kindersterblichkeit weit geringer. So schreibt DEMPWOLFF:

»Von allen Behandelten ist nur ein dreijähriges Kind an unbekannter Krankheit gestorben, und zum erstenmal in den 13 Jahren ihrer Anwesenheit in Bogadyim verzeichnet die Mission einen Überschuß der Geburten über die Todesfälle. Daß dies kein Zufall war, zeigte die 2 Stunden entfernte Missionsstation Bongu, in deren Bereich unter sonst ganz gleichen Lebensbedingungen, nur ohne Chininkuren, die Kindersterblichkeit dasselbe traurige Bild bot, wie in früheren Jahren.

In Bogadyim war nicht nur die Mortalität überraschend gering geworden, sondern auch die Morbidität der Kinder unter der günstigen Beeinflussung ihrer Malaria durch Chinin zurückgegangen. Schwere Framboesi kam innerhalb 6 Monaten zu völliger Spontanheilung, große Geschwüre vernarbten, Erkältungskrankheiten verliefen leichter; und mit freudigem Stolz brachte manche Mutter ihr Kind zu der Gattin des Missionars, damit sie sähe, wie blühend es durch das bittere Wasser geworden sei. Selbst aus den wenigen Bergdörfern, die mit Bogadyim Beziehungen haben, wurden kränkliche Kinder zur Mission gebracht, in der Hoffnung durch eine Arzneigabe gesund gemacht zu werden.«

Literatur.

[1] H. J. M. SCHOO, Malaria in Noord-Holland ect. Haarlem 1905. — [1a] P. ARGUTINSKY, Über Malaria im europäischen Rußland (ohne Finnland). Arch. f. Hyg., Bd. 47, S. 317. — [2] J. KRUMPHOLZ, Der Kampf gegen die Malaria. Pola 1902. — [3] F. SCHAUDINN, Die Malaria in dem Dorfe »St. Michele di Lerne« in Istrien und ein Versuch zu ihrer Bekämpfung. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, Bd. 21, Heft 3. — [4] JEAN P. CARDAMATIS, Considérations sur le livre intitulé: »Instructions pour la prophylaxie des fièvres palustres« de M. CONST. SAVAS. Progrès méd., 1904, 8. X. — [6] ED. & ET. SERGENT, Résumé du rapport sur la campagne antipaludique organisée en 1902 à la gare de l'Alma (Est-Algérien). Ann. de l'Inst. Pasteur, 1903, t. XVII, p. 68. — [7] Dies., Études épidémiol. et prophyl. du paludisme en Algérie en 1904. Ibid., t. XIX, No. 3. — [8] F. C. WELLMAN, Brief conspectus of the trop. diseases common in the highlands of West Central Afrika. Journ. Trop. Med., 1904, 15. II. — [9] VAGEDES, Ärztliche Beobachtungen aus Deutsch-S.W.-Afrika mit bes. Berücksichtigung der Infektionskrankheiten u. d. Kochschen Malariabekämpfung. Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspflege, 1903. — [10] Ders., Bericht über die Malariaexpedition in Deutsch-S.W.-Afrika. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 43. — [11] Ders., Die Malaria unserer Kolonien im Lichte der Kochschen Forschungen. Festschrift zum 60. Geburtstage von R. Koch, 1903, S. 177. — [12] ERNEST HILL & L. G. HAYDON, The epidemic of malarial fever in Natal 1905. Journ. hyg., 1905, Oct. — [13] ELLENBECK-HILDEN, Beobachtungen über Malaria. Gesammelt auf einer Expedition in Nordost-Afrika 1900 bis 1901. 1905. — [14] H. ZIEMANN, Beitrag zur Pathologie der warmen Länder mit besonderer Berücksichtigung der Kapverdischen Inseln. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1902, S. 270. — [15] DUTROULAU, Traité des maladies des Europeens dans les pays chauds. Paris, Baillière 1861. — [16] DRAGO, Rapp. méd. etc. Station de Madagascar. Arch. de méd. nav. 1890, t. 53, p. 425. — [17] A. LAVERAN, Anopheles et Paludisme à Madagascar. Prophylaxie du Paludisme. Bull. de l'Acad., 1904, 4. X. — [18] P. ect. MANSON, A discussion on Beri-Beri. Brit. Med. Journ., 1902, 20. IX. — [19] MARC, Die Malaria in Turkestan. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, 45. Bd. — [20] J. CROPPER, The geographical distribut. of Anopheles a. malarial fever in Upper-Palestine. Journ. of hyg., 1902, vol. II, p. 47. — [21] Ders., The malarial fevers of Jerusalem etc. Journ. Hyg., 1905, October. — [21a] F. FAJARDO, Über Malaria und Moskitos in Rio de Janeiro. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, Bd. 9, S. 66. — [22] DEMPWOLFF, Bericht üb. eine Malariaexpedition nach Deutsch-Neuguinea. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 47. — [22a] BUTIN, L'île de St. Barthélemy. Ann. hyg. méd. colon., 1905, p. 7. — [23] LAURA M. HOPE, Notes on 1784 cases of malaria. Journ. trop. med., 1904, 15. VI. — [24] N. JANSCÓ, Zur Frage der Infektion der Anopheles claviger mit Malariaparasiten bei niederer Temperatur. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 36. — [25] O. HOVORKA, Über Impfung gegen Malaria mit dem Kuhnschen Serum in Bosnien. Wien. med. Presse, 1902, Nr. 41ff. — [26] J. KORECK, Zur Färbetechnik der Malariaparasiten. Deutsche med Woch., 1903, Nr. 17, S. 301. — [27] R. LIEHM, Beitr. z. Kenntn. d. Malaria. Wien. klin. Woch., 1904, Nr. 42. — [28] M. H. FERNANDO, Trop. malaria and its prophyl Brit. med. Journ., 1903, 26. IX. — [29] G. W. KIEWIET DE JONGE, zit n. Nr. 33. — [30] J. J. KUNST, De behandel. der malarialijders in het Nederlandsch-Indische Leger. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië, 1903, Deel 43, S. 601. — [31] SW. TH. ABRAHAMSZ, Malaria te Sindanglaia en omstreken. Ibid., Deel XLIII, Afl. 2, p. 117. — [32] E. W. K. VON DEM BORNE, Enkele opmerkingen omtrent het voorkomen van malaria te Magelang. Ibid., Deel LXIII, p. 132. — [33] Ders., Over 168 malariagevallen te Magelang geobserveerd. Ibid., Deel XLIII, p. 653. — [34] J. LOUWERIER, De Malaria op Banda. Ibid., Deel LXIII, p. 166. — [35] CH. F. CRAIG, Latent and masked malaria fevers. Med. Rec., 1902, 15. II. — [36] HIGHET CAMPBELL, Journ. Trop. Med., 1904, 1. X. — [37] E. A. O. TRAVERS, Bericht usw. zur Bekämpfung der Malaria in Selangor. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, S. 213. — [38] J. BELL & G. E. STEWARD, Rapport clinique sur la malaria (Hongkong). Franz. Übers. im Arch. med. nav., 1902, p. 281. — [39] DANSAUER, Zur Klinik der Malaria. Deutsche militärärztl. Ztschr., 1903, S. 721. — [40] J. TSUZUKI, Über die sekundäre Infektion mit Fraenkelschen Pneumokokken bei Malariakranken (Malariapneumonie). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, S. 442. — [40a] K. MIYAJIMA & J. HIRANO, Epidemiologische Untersuchungen über Malaria tertiana. Ref. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. XXXVII. — [41] J. BRAULT, Marche de la température dans les formes intermittentes de la malaria dans les pays chauds. Arch. gén. de méd., 1902, Sept. — [42] E. DUTTON, Report of the Malaria Expedition to the Gambia 1902. Liverpool School of trop. med. Memoir, 1903, X. — [43] KRÜGER,

Bericht über die Malariaprophylaxe durch Einnehmen von Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, Bd. 9, S. 107. — [44] Berg, Über Chininprophylaxe in Südwest-Afrika. Ebd., 1904, Bd. 8, S. 377. — [45] Ollwig, Bericht üb. d. Tätigkeit d. nach Ostafrika z. Bekämpfung d. Malaria entsandten Expedition. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45. — [46] O. Panse, Die Malaria unter den Eingeborenen in Tanga. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1902, Bd. 6. — [47] A. Castellani & G. C. Low, Parasites and parasitic diseases in Uganda. Ebd., 1904, Bd. 8, S. 109. — [48] H. Hearsey, Fever in British Central-Africa. Brit. Med. Journ., 1905, 11. XI. — [49] A. Balfour, Notes on the tropical diseases common on the Anglo-Egyptian Sudan ect. Journ. Trop. Med., 1904, 15. IV. — [50] Hartsock, Philad. Med. Journ., 1904, 16. VII. — [51] St. G. Gray & C. G. Low, Malarial fever in St. Lucia, W. I. Brit. Med. Journ., 1902, vol. I, p. 193. — [52] W. J. van Gorkom, De uniteit van den malariaparasiet. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië, 1902, Deel XLII, Aft. 6 u. 1903, Deel XLIII, Aft. 1. — [52a] H. Ziemann, Malaria in Menses Handbuch der Tropenkrankheiten, 1906, Bd. III, S. 293. — [53] F. Schaudinn, Studien über krankheitserregende Protozoen. II. Plasmodium vivax (Grassi u. Feletti), der Erreger des Tertianfiebers beim Menschen. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, 1902, Bd. 19, S. 169. — [54] X. Lewkowicz, Über den Entwicklungsgang und die Einteilung der Malariaparasiten. Zentralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21, Nr. 4. — [55] Marchoux, Le Paludisme au Sénégal. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897. — [56] G. Maurer, Die Malaria perniciosa etc. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, S. 695. — [57] C. Christy, Malaria: the mode of entry of the spore into the red corpuscle. Brit. med Journ., 1903, 19. IX. — [58] E. Okintschitz, Über Plasmodium malariae. Compt. rend. du Congr. intern. d'hyg. et démogr. Budapest 1894, II, p. 541. — [59] W. J. Thayer, Lectures on the malarial fever. 2. Aufl., 1899. — [60] R. Ruge, Fragen und Probleme d. modernen Malariaforschung. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 32, S. 776. — [61] van der Scheer & Berdenis van Berkelom, Nederl. Tijdschr. Geneesk., 1900, Deel II, No. 14. — [62] Giles, A handbook of the Gnats or Mosquitoes etc. London 1900, 2. Aufl., 1902. — [63] F. V. Theobald, Monograph of the Culicidae or Mosquitoes etc. 3 vol. London 1901 and 1903. — [64] R. Blanchard, Les moustiques. Histoire naturelle et médicale. Paris 1905. — [65] W. Dönitz, Beiträge zur Kenntnis der Anopheles. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 41 u. 1903, Bd. 43, S. 215. — [66] H. Strachan, Notes from Lagos; West-Afrika. Journ. Trop. Med., 1899 and 1900. — [67] B. Galli-Valerio & Rochaz de Jongh, La distribution des Anopheles dans le canton du Valais en relation avec les anciens foyers de malaria. Bull. Soc. vaudoise des scienc. nat. Lausanne 1903, t. XXXIX, No. 146. Ref. in Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 33, Ref., S. 284. — [68] C. W. Daniels, Distribution of Anopheles Breeding Grounds in the British East African Protectorate. Rep. of the Mal Com. — [69] Steuber, Malariaimmunität und Kindersterblichkeit bei den Eingeborenen in Deutsch-Ostafrika. Deutsche med. Woch., 1903, S. 72. — [70] H. Ziemann, Zur Bevölkerungs- und Viehfrage in Kamerum. Mitt. a. d. deutsch. Schutzgeb., 1904, Bd. 17. — [71] B. Grassi, Studi di uno zoologo sulla malaria. Studien eines Zoologen über Malaria. Jena 1901. R. Acc. d. Linc. 1900. 2. Aufl., Rom 1901. — [72] J. W. W. Stephens, Distribution of Anopheles in Sierra Leone. Rep. to the Mal. Com., 1900. — [73] B. Galli-Valerio & Rochaz de Jongh, Neue Beobachtungen üb. die Larven von Anopheles u. Culex im Winter. Zentralbl. f. Bakt., 1901, I. Abt., Bd. 29. — [74] A. Eysell, Die Stechmücken in Mense, Handb. d. Tropenkrankh., Bd. II. — [75] F. Schaudinn, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma u. Spirochaete. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, 1904, Bd. XX. — [76] G. Macloskie, The poison apparatus of the mosquito. Amer. Naturalist., 1888, vol. XXII, p. 884—888 (3 Abbild.). — [77] H. Ziemann, Über die Beziehungen der Moskitos zu den Malariaparasiten in Kamerun. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 25. — [78] E. Hornicker, Malaria auf Schiffen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1903. — [79] P. Mühlens, Über Malariaverbreitung in Neu-Pommern und üb. Malariaverhütg. a. B. eines daselbst stationierten Kriegsschiffs. Ebd., 1904, S. 512. — [80] Friedrichsen, Der Gesundheitszustand in Sansibarect. Ebd., 1902, Bd. 6. — [81] A. Lutz, Waldmoskitos und Waldmalaria. Zentralbl. f. Bakteriol., 1903, I. Abt., Bd. 33, S. 282. — [82] Schüffner. Die Beziehungen der Malariaparasiten zu Mensch und Mücke an der Ostküste Sumatras. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 41, S. 80. — [83] A. Celli, Die Malaria in Italien im Jahre 1903. Epidemiologische u. prophylaktische Forschungen. Arch. f. Hyg., 1905, 52. Bd., 1. Heft. — [83a] Ders., Die Malaria in Italien im Jahre 1902. Ebd., 1903, Bd. 48, S. 228. — [84] P. Manson, Tropical diseases. London 1900 u. 1902. — [85] A. Plehn, Die Ergebnisse der neuesten Forschungen über die Epidemiologie der Malaria. Berl. klin. Woch., 1903, S. 745 u. Arch. f. Hyg., Bd. 49. — [85a] B. Gosio, Die Bekämpf. d. Malaria in d. Maremma Toscana. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43. — [86] R. Koch, Zusammenfass. Darstellg. der

Ergebnisse der Malariaexp. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 49. — [87] F. Martirano, Anopheles clavig., Wirt eines Distomum. Zentralbl. f. Bakt., 1901, I. Abt., Bd. 30, S. 849. — [88] P. Mühlens, Beiträge zur Frage der gegenwärtigen Verbreitung der Malaria in Nordwestdeutschland. Deutsche med. Woch., 1902, S. 589. — [89] E. Martini, Über die Entstehung einer Malariaepidemie im Harlinger- und Jeverlande während des Jahres 1901. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 44. — [90] W. W. McKibben, Malaria and mosquitoes of Worcester etc. Boston med. and surg. Journ., 1903, 17. XII. — [91] R. Koch, Zweiter Bericht über die Tätigkeit der Malariaexpedition. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 5, S. 88. — Ders., Dritter und vierter Bericht über die Tätigkeit der Malariaexpedition. Ebd., Nr. 25. — [92] R. Ruge, Die mikroskopische Diagnose des anteponierenden Tertianfiebers. Festschrift zum 60. Geburtstage von R. Koch, 1903, S. 171. — [93] J. Ewing, Contribution to the pathological anatomy of malarial fever. Journ. of experim. med., 1902, s. II, vol. VI, No. 2. — [94] H. Ziemann, Über Chininprophylaxe in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, S. 329. — [95] M. N. Mine, Über 6 Fälle von isolierter motorischer Aphasie nach einem Malariaanfall. Ebd., 1905, Bd. 9, S. 534. — [96] Deutmann, Een zeldzame complicatie bij malaria tropica (éénzijdige hypoglossus-parese, dysarthrie en ataxie von den linke arm. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, 1904, Deel XLIV, p. 660. — [97] van Eecke, Pathol.-anatom. bevind. bij drie gevallen van trop. pernic. malaria. Ibid., Deel XXXIV. — [98] Marchiafava & Bignami, La infezione malarica. Milano 1904. (638 S. mit 40 Figuren und 7 farbigen Tafeln.) — [99] H. J. Ford, Pathological, therapeutic, and clinical notes on a few cases of malarial infection. Med. Rec., 1902, 5. IV., vol. LXI, No. 14. — [100] M. Fontoynent, Le Paludisme en Emyrne (Madagascar). Gaz. méd. de Paris, 1902, Août. — [101] Woodward, Outlines of the Chief Camp diseases of the United States Armies, as observed during the Present War. Philadelphia 1863. — [102] Ders., Typho-mal. fever etc. Internat. exhibition of 1876. Philadelphia 1876. — [103] E. M. Wilson, A case of malarial fever, with intercurrent attack of typhoid fever etc. Journ. of trop. med., 1898, p. 120. — [105] S. A. Gavalas, Beiträge zur pathologischen Anatomie u. Parasitologie d. Typhomalaria. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 21 u. La Grèce médicale, 1902, 21. III. — [106] J. M. Jackson, Some cases of malaria accompanied by acute abdominal symptoms. Boston med. and surg. Journ., 1902, 26. VI. — [107] H. Gros, Sur quelques manifestations rares du paludisme. La Caducée, 1903, 20. VI. — [108] B. Nocht, Über Schwarzwasserfieber. Verh. Deutsch. Kolonialcongr. 1905. — [109] Ders., Über Chinintherapie bei Malaria. Ebd. — [110] A. A. H. van den Bergh, Bijdrage tot de kennis der Zwartwaterkoorts. Nederl. Weekbl., 1904, 2. IV. [111] O. Panse, Schwarzwasserfieber. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 42. — [112] R. Koch, Über Schwarzwasserfieber (Hämoglobinurie). Ebd., Bd. 30. — [113] J. de Haan, Febris haemoglobinurica en de daarbij voorkomende veranderingen in de nieren. Geneesk. Tijdschr. v. Niederl.-Indië, Deel XLVI. p. 380. — [114] B. Galli-Valerio & Rochaz de Jongh, Über Vernichtung der Larven und Nymphen der Culiciden und über einen Apparat zur Petrolierung der Sümpfe. Therapeut. Monatsh., 1904, S. 452. — [115] W. C. Gorgas, Recent experiences of the United States' army with regard to sanitation of yellow fever in the tropics. Lancet, 1903, 28. III. — [116] O. Lenz, Die Malariaassanierung der Außenwerke der Seefestung Pola. Wien. klin. Woch., 1903, Nr. 52 u. 1904, Nr. 1. — [117] M. Otto & R. O. Neumann, Studien über Gelbfieber in Brasilien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 51. — [118] M. Watson, The effect of drainage and other measures on the malaria of Klang, Federated Malay States. The Journ. of trop. med., 1903, p. 368 und ebd., 1905, 1. IV. — [119] R. Ross, Mosquito brigades and how to organise them. London 1902. — [119a] Ders., Journ. Trop. Med., 1904, p. 75. — [120] C. W. Daniels, Distribution of Anopheles in the Lower Shire, Zambesi, and Chinde Rivers. Rep. of the Mal. Com., 1903, III. s. — [121] Meixner & Kudicke, Chininprophylaxe in Deutsch-Ostafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, Bd. 9, S. 479. — [122] N. Mine, Die Malaria in Formosa und ihre erfolgreiche Bekämpfung unter der japanischen Besatzung. Ebd., 1904. Bd. 8, S. 21. — [123] Pösh, Ergebnisse einer Reise längs der Küste von Senegambien und Ober-Guinea. Ebd., 1903, S. 125ff. — [124] R. Hintze, Chininprophylaxe in Togo. Ebd., 1905, Bd. 9, S. 97. — [125] Külz, Weitere Beiträge zur Malariaprophylaxis durch Chiningebrauch in Kleinpopo (Anecho). Ebd., Bd. 9, S. 141. — [126] Morgenroth, Erfahrungen üb. d. Chininprophylaxe bei d. südwestafr. Schutztruppe 1904/05. Ebd., Bd. 10, Heft 5. — [126a] Pöch, Brief von einer Studienreise nach Neu-Guinea. Ebd., 1905, S. 432. — [126b] Gudden, Über Chininnebenwirkungen. Ebd., 1905, Bd. 9, S. 500. — [127] A. Plehn, Beiträge zur Kenntnis der tropischen Malaria in Kamerun. Berlin, Hirschwald, 1896. — [128] Ders., Schwarzwasserfieber und Chininprophylaxe. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 38. — [129] Maass, Bericht über die Chininprophylaxe in Okahandja und Versuche mit Bromkali. Arch. f.

Schiffs- u. Tropenhyg., 1904, Bd. 8, S. 394. — [130] Ders., Sanitätsbericht über die Chininprophylaxe in Gobabis. Ebd., S. 406. — [131] Ipscher, General-Sanit.-Bericht üb. K. Schutztruppe für Kamerun 1900/01. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, 1904, Bd. 21. — [132] Ders., Verh. Deutsch. Kolonialcongr., 1905. — [133] R. Ruge, Ein Beitrag zur Ätiologie des Schwarzwasserfiebers. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 28. — [134] Ders., Über Schwarzwasserfieberprophylaxe. Deutscher Kolonialkongreß 1902. — [135] C. W. Schlayer, Beitrag zur Kasuistik der Malaria und des Schwarzwasserfiebers. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 28. — [136] Gudden, Gelbfiebermücken an Bord. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, S. 298. — [137] X. Gualdi & F. Martirano, L'azione della chinina sulle semilune. Ann. d'ig. sperim., 1900, vol. X. fasc. I. — [138] P. Frosch, Die Malariabekämpfung in Brioni (Istrien). Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 43. — [139] Bludau, Die Bekämpfung der Malaria in Puntacroce. Ebd.

Erklärung der Tafel.

Tafel VIII und IX.

Fig. 1—47. **Methylenblaufärbung** (Verdünnte Mansonsche Lösung).

Fig. 1—16 und Fig. 22. Tertianparasiten.

Fig. 1. Kleiner Tertianring.
Fig. 2 und 3. Halberwachsene Tertianparasiten. Wirtsblutkörperchen vergrößert.
Fig. 4—7. Erwachsene, in Teilung begriffene Tertianparasiten. Substanz des vergrößerten Wirtsblutkörperchens nur noch angedeutet.
Fig. 8. Teilungs-(Morula)form.
Fig. 22. Aufgelöste Teilungsform. 15 junge Parasiten.
} Schizonten.

Fig. 9. Halberwachsener Tertianring (großer Tertianring) in vergrößertem Wirtsblutkörperchen.
Fig. 10—12. Fast erwachsene Tertian-Makrogameten (♀) in stark vergrößerten Wirtsblutkörperchen.
Fig. 13. Erwachsener Tertian-Makrogamet (♀).
Fig. 14. Fast erwachsener Tertian-Mikrogametocyt (♂) in stark vergrößertem Blutkörperchen.
Fig. 15 und 16. Erwachsene Mikrogametocyten (♂).
} Gameten.

Fig. 17—21 und 23, 24. Quartanparasiten.

Fig. 17. Quartanring.
Fig. 18. Mittelbreites Quartanband.
Fig. 19 und 20. Sich zur Teilung anschickende Quartanparasiten.
Fig. 21. Aufgelöste Teilungsform. 10 junge Parasiten.
} Schizonten.

Fig. 23. Fast erwachsener Quartan-Makrogamet (♀).
Fig. 24. Erwachsener Quartan-Makrogamet (♀).
} Gameten.

Fig. 25—47. Tropicaparasiten.

Fig. 25. Kleiner Tropenring.
Fig. 26—29. Mittlere Tropenringe.
Fig. 30 und 31. Große Tropenringe.
Fig. 32—35. Halberwachsene Tropenfieberparasiten.
Fig. 36 und 37. Fast erwachsene Tropenfieberparasiten.
Fig. 38. Teilungs-(Morula)form des Tropenfieberparasiten.
Fig. 39 und 40. Aufgelöste Teilungsformen des Tropenfieberparasiten.
} Schizonten.

Fig. 41—46. Halbmonde.
Fig. 47. Erwachsener fertiger Tropica-Makrogamet ♀.
} Gameten.

Fig. 48—95. **Romanowskyfärbung.**

Fig. 48—72. Tertianparasiten.

Fig. 48—53. Kleine Tertianringe.
Fig. 54—58. Halberwachsene Tertianparasiten in stark vergrößerten und abgeblaßten Wirtsblutkörperchen;
Fig. 57 und 58 mit der Tüpfelung der befallenen Blutkörperchen.
Fig. 59 und 60. Beginnende Chromatinteilung. Wirtsblutkörperchen stark vergrößert.
Fig. 61 und 62. Vollendete Chromatinteilung. Bei 61 nur noch ein Rest des Wirtsblutkörperchens sichtbar.
Fig. 63. Aufgelöste Teilungsform, junge Tertianparasiten (Merozoiten).
} Schizonten.

Fig. 64—69. Entwicklung der Tertian-Makrogameten (♀).
Fig. 70. Erwachsener Tertian-Mikrogametocyt (♂).
} Gameten.

Tertian – Parasiten.

1 2 5 6 8 11 13 15
9 3 4 7 10 12 14 16

Quartan-Parasiten

17 18 19 20 21 22 23 24

Tropica-Parasiten

25 26-29 30 33 35 36 38 39
31 32 34 37 40

43 42 44 41 45 46 47

Tertian – Parasiten

48 51 52 54 57 59 61
49 53 55 56 58 60 62 63
50

64 65 66 67 68 69 70

Quartan – Parasiten

71 73 74 75 76
72 77 78 79 80 81

Tropica – Parasiten.

82 83 84 85 86

87 88 89 90 91 92 93

94 95

96

97

Blut-Elemente

98 99 100 101 102 103 104 105 106 108 109

107

110 111 112

113 114 115 116 117 118 123 124 122 120 119 121

Ruge, Malariaparasiten.

Verlag von Gustav Fischer [illegible]

A. Kirchner, Leipzig a. St. gez.

1.

2.

3.

4.

5.

6.

Ruge, Malariaparasiten.

Gustav Fischer

Fig. 71 und 72. Teilungsform (Schizont) und Makrogamet (♀) zusammen in einem Blutkörperchen.

Fig. 73—81. Quartanparasiten.

Fig. 73. Quartanring.

Fig. 74. Schmales Quartanband.

Fig. 75. Breites Quartanband.

Fig. 76—78. Beginnende Chromatinteilung.

Fig. 79 und 80. Sich zur Teilung anschickende Quartanparasiten.

(Fig. 73—80:) Schizonten.

Fig. 81. Erwachsener Makrogamet (♀).

Fig. 82—95. Tropicaparasit.

Fig. 82. Kleiner Tropenring zum mittleren übergehend.

Fig. 83. Mittlerer Tropenring.

Fig. 84. Großer Tropenring.

Fig. 85. In Teilung begriffener Tropenfieberparasit.

Fig. 86. Aufgelöste Teilungsform. 28 junge Parasiten.

(Fig. 82—86:) Schizonten.

Fig. 87—93. Entwicklung der Tropica-Gameten (Halbmonde).

Fig. 89 und 90. Makrogameten (♀).

Fig. 91 und 92. Mikrogametocyt (♂).

Fig. 93. Mikrogametocyt (♂), Spindel.

Fig. 94 und 95. Freie Sphären (♀) Makrogameten.

(Fig. 87—95:) Gameten.

Fig. 96. Gehirnausstrich eines an Febris comatosa Verstorbenen. (Romanowskyfärbung). Schwache Vergrößerung. Die schlangenähnlichen, pigmentierten Gebilde sind die von Parasiten erfüllten Gehirnkapillaren.

Fig. 97. Zeigt eine solche mit Parasiten erfüllte Kapillare bei stärker Vergrößerung.

Fig. 98—124. **Blutelemente.**

Fig. 98—112. Methylenblaufärbung. (Verdünnte MANSONsche Lösung.)

Fig. 98 und 99. Polynukleäre Leukocyten.

Fig. 100—102. Kleine Lymphocyten.

Fig. 103 und 104. Große Lymphocyten.

Fig. 105 und 106. Große Mononukleäre.

Fig. 107. Blutplättchen.

Fig. 108. Metachromatisch gefärbtes rotes Blutkörperchen.

Fig. 109. Kernhaltiges rotes Blutkörperchen.

Fig. 110. Basophil gekörntes rotes Blutkörperchen.

Fig. 111 und 112. Makrophagen aus der Milz und zwar in Fig. 111 mit Malariaparasiten und Pigment und 112 nur mit Pigment.

Fig. 113—124. Romanowskyfärbung.

Fig. 113 und 114. Polynukleäre Leukocyten.

Fig. 115. Kleiner Lymphocyt.

Fig. 116 und 117. Große Lymphocyten.

Fig. 118. Großer mononukleärer Leukocyt, feinste Pigmentkörnchen führend.

Fig. 119. Eosinophile Zelle.

Fig. 120. Kleine Blutplättchen.

Fig. 121. Große Blutplättchen.

Fig. 122. Polychromatisch gefärbtes rotes Blutkörperchen.

Fig. 123 und 124. Kernhaltige rote Blutkörperchen.

Tafel X.

Flügel verschiedener Anophelinen. Stark vergrößert. (Nach DÖNITZ.)

Fig. 1. Flügel von Anopheles hebes mit Schuppen.

Fig. 2. » » » vagus ohne Schuppen.

Fig. 3. » » » punctulatus mit Schuppen.

Fig. 4. » » » merus mit Schuppen.

Fig. 5. » » » pseudopictus mit Schuppen.

Fig. 6. Kopf » » punctulatus.

X.

Die experimentelle Erforschung der Geschwülste.

Von

Dr. Hugo Apolant.

Mit 4 Figuren im Text.

Wenngleich sich die ersten tastenden Versuche, das Wesen der Geschwülste auf experimentellem Wege zu ergründen, bis in den Anfang des vorigen Jahrhunderts zurückverfolgen lassen, so ist diese Forschungsrichtung doch im wesentlichen als eine Errungenschaft des letzten Dezenniums anzusehen. Denn erst in jüngster Zeit ist die Summe von Tatsachen ermittelt worden, die die experimentelle Erforschung der Tumoren zu einem gesonderten Zweige der Geschwulstlehre erhoben hat.

Dieser späte Erfolg Dezennien hindurch vergeblich fortgesetzter Bemühungen erklärt sich teilweise aus den besonderen Schwierigkeiten des Gegenstandes, hauptsächlich aber daraus, daß es zunächst galt, die aus dem Altertum und dem Mittelalter überkommenen unklaren Vorstellungen von dem Wesen der Geschwülste durch neue zu ersetzen, die erst auf Grund der großen anatomischen Entdeckungen in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts gewonnen werden konnten. Indem sich die hervorragendsten Vertreter der biologischen Wissenschaften, allen voran JOHANNES MÜLLER und VIRCHOW, an diesen reformatorischen Bestrebungen beteiligten, erhielt die Lehre von den Geschwülsten ein festes Fundament, das die Möglichkeit auch eines weiteren experimentellen Ausbaues zuließ. Zunächst harrte jedoch eine große Fülle rein deskriptiver Fragen ihrer Erledigung, welche die Tätigkeit der Forscher fast vollkommen in Anspruch nahm. Erst nachdem in neuerer Zeit die Kenntnis des histologischen Geschwulstbaues bis zu einem Punkte gefördert ist, über den hinaus ein prinzipieller Fortschritt auf rein deskriptivem Wege zum mindesten zweifelhaft erscheinen muß, ist in verstärktem Grade das Bestreben erkennbar, der experimentellen Richtung einen frischen Impuls zu verleihen und die Errungenschaften aufblühender Schwesterwissenschaften dem Ausbau der Geschwulstlehre nutzbar zu machen.

In den verschiedenen Wegen, auf denen man das Geschwulstproblem experimentell zu lösen versuchte, spiegelt sich deutlich die Abhängigkeit von den jeweilig herrschenden pathologischen Anschauungen wieder, so daß die historische Betrachtung unseres Themas bis

zu einem gewissen Grade auch eine sachliche Einteilung des Stoffes bedingt. Da indessen in dieser Beziehung keine vollkommene Kongruenz besteht, so ziehen wir es vor, den Gegenstand unabhängig von der geschichtlichen Entwicklung in rein sachlich getrennten Kapiteln zu behandeln.

Im wesentlichen wird sich unsere Betrachtung auf die malignen Tumoren beschränken, die einerseits von jeher das Hauptinteresse der Autoren erweckt und sich andererseits so gut wie ausschließlich der experimentellen Erforschung zugänglich erwiesen haben.

Die experimentelle Erzeugung der Geschwülste.

So mannigfach und vielgestaltig die Bestrebungen gewesen sind, Geschwülste experimentell zu erzeugen, so stimmen sie doch zum großen Teil darin überein, daß sie zur Stütze bestimmter Theorien unternommen worden sind. Die Theorie ist also nicht das Ergebnis des Versuches, sondern das Produkt, sei es spekulativer Überlegung, klinischer Erfahrung oder histologischer Beobachtung. Dem Versuche selbst kommt wesentlich die Rolle einer Probe auf das Exempel zu. In der sich aus diesem Verhältnis ergebenden Tatsache, daß das Experiment vielfach in einer mehr oder weniger bestimmt vorgefaßten Meinung angestellt wird, liegt eine schwere Gefahr für die Objektivität des Urteils. Besonders störend tritt dieses Moment bei den experimentellen Beweisen der parasitären Theorie hervor, zumal die Schwierigkeiten einer scharfen Definition des Geschwulstbegriffes der laxeren Deutung des Experiments Tür und Tor öffnen.

Der Wert der hier zu erwähnenden Versuche erleidet ferner dadurch eine erhebliche Einbuße, daß negative Resultate nichts gegen die betreffende Theorie beweisen. Das in der Formulierung der Theorie zum Ausdruck gebrachte Moment kann im konkreten Falle für die spontane Entstehung einer Geschwulst von entscheidender Bedeutung sein, ohne daß damit die Bedingungen der Tumorgenese erschöpft sind. So ist es beispielsweise eine offene Frage, wie weit neben anderen geschwulsterregenden Faktoren die Körperdisposition in Betracht gezogen werden muß. Vor allem aber ist zu berücksichtigen, daß wir in gänzlicher Unkenntnis der Bedeutung, welche den angeschuldigten Momenten für die Geschwulstbildung zukommt, die Bedingungen bei der experimentellen Prüfung nur sehr roh herzustellen vermögen. Dies trifft in besonders sinnfälliger Weise bei denjenigen Experimenten zu, die zur Stütze der Irritationstheorie unternommen sind. Zwar will Martin, wie Ledoux-Lebard[1] angibt, durch intravenöse Injektion von Krotonöl Lungenepitheliome erzeugt haben, doch konnte Alberts[2] bei seinen mannigfach variierten Nachprüfungen weder die Martinschen Angaben bestätigen, noch auch durch irgendwelche mechanischen oder chemischen Reizungen geschwulstähnliche Bildungen erzielen. Auch Hanau[3], der im Anschluß an die Volkmannschen Mitteilungen über den Paraffinkrebs Monate hindurch verschiedene Teersorten auf das Scrotum von Ratten einpinselte, erzielte keine Resultate. Dagegen gibt Brosch[4] ein angeblich sicheres Mittel an, um bei Tieren eine Art atypischer Epithelwucherung zu erhalten. Er erzeugte am Rücken der Tiere eine Quetschwunde, die nach Entfernung des sich bildenden Schorfes mit Xylolparaffin eingerieben wurde. Sobald die Infiltration

nachließ, wurde die Prozedur erneuert. Dies geschah 8—12 Wochen lang. Wenn es auch verständlich ist, daß nach solcher Behandlung eine gesteigerte Epithelproliferation auftrat, so muß doch andererseits betont werden, daß BROSCH richtige Karzinome auf diese Weise nicht erzielt hat.

Eine atypische Epithelwucherung beschreibt auch FÜTTERER[5] bei einem künstlich gesetzten Magengeschwür eines Kaninchens, wenngleich der Autor nicht so weit geht, zu behaupten, daß es ihm geglückt sei, einen wirklich malignen Tumor zu erzeugen.

Die klinischen Erfahrungen, welche den Anstoß zu derartigen an sich naheliegenden Versuchen gegeben haben, lassen vielfach, wenn auch nicht durchweg, ein Moment in den Vordergrund treten, dessen Nachahmung im Tierversuch kaum zu überwindende Schwierigkeiten bietet, nämlich die Chronizität des Reizes, die jedoch allein auch noch nicht genügt, um als sichere Grundlage experimenteller Studien zu dienen.

Ganz ähnliche Schwierigkeiten erheben sich bei den zur Stütze der COHNHEIMschen Theorie unternommenen Transplantationen von embryonalem Gewebe. Von jeher ist dieser Theorie entgegengehalten worden, daß die Versprengung embryonaler Keime allein die im späteren Alter auftretenden Geschwülste nicht zu erklären imstande ist. Es muß offenbar noch ein unbekanntes, die plötzliche schrankenlose Wucherung auslösendes Moment hinzukommen, dem wir im Experiment nicht gerecht zu werden vermögen. Da jedoch andererseits für zahlreiche angeborene Tumoren die COHNHEIMsche Theorie einer Ergänzung kaum zu bedürfen schien, und für andere die embryonale Keimverlagerung sicher zu Recht bestand, so war eine experimentelle Prüfung von vornherein nicht ganz aussichtslos.

Als erster hat ZAHN[6] insofern einen gewissen Erfolg erzielt, als ihm der Nachweis gelang, daß transplantierter embryonaler Knorpel selbst dann noch Wachstumserscheinungen zeigte, wenn die Übertragung auf ein artfremdes Tier erfolgte. Auch bei Überpflanzung eines ganzen embryonalen Knochens beobachtete er Exostosen und Enchondrome, während die Transplantation von Geweben des erwachsenen Tieres keine Proliferation zur Folge hatte. Die scheinbar zugunsten der COHNHEIMschen Hypothese sprechenden Ergebnisse veranlaßten LEOPOLD[7] zu einer Nachprüfung mit besonderer Berücksichtigung der Frage, ob auch die einzelnen Stadien der Embryonalentwicklung Unterschiede des Impferfolges bedingten. Dies ist in der Tat der Fall. Je jünger die Embryonen waren, ein um so stärkeres Wachstum zeigten die überpflanzten Knorpelstückchen. So erreichten die Knorpelpartikelchen eines $2\frac{1}{2}$ cm langen Kaninchenembryons das 300fache ihrer ursprünglichen Größe. LEOPOLD steht nicht an, in seinen Resultaten einen Beweis für die Richtigkeit der COHNHEIMschen Theorie zu erblicken, zumal er die Beobachtungen genügend lange fortgesetzt zu haben glaubt, um an der Tumornatur der gewucherten Knorpelmassen keinen Zweifel zu hegen. Demgegenüber muß jedoch betont werden, daß er ebenso wie ZAHN auch eine Resorption der gebildeten Tumoren erwähnt, so daß der Beweis, daß auf diesem Wege Dauergeschwülste erzeugt werden können, nicht erbracht ist.

Auch FISCHER[8] hat in keiner seiner zahlreichen und überaus sorgfältig angestellten Experimente eine Stütze für die COHNHEIMsche Theorie finden können.

Mit einer sehr verfeinerten Technik stellten Birch-Hirschfeld & Garten[9] ihre Versuche an. Sie zerzupften sehr junge Embryonen und injizierten dieselben in die Leber. Maßgebend waren für sie bei dieser Versuchsanordnung folgende Gesichtspunkte: Zunächst war anzunehmen und auch schon durch die Leopoldschen Resultate bis zu einem gewissen Grade bewiesen worden, daß die Zellen sehr junger embryonaler Stadien eine besonders starke Proliferationsenergie besitzen. Ferner schien es wahrscheinlich, daß durch vorhergehendes Zerzupfen die Ernährung der injizierten Massen begünstigt wurde. Die Leber aber wählten sie teils wegen ihres charakteristischen Baues, der eine Unterscheidung von den eingeführten Zellen wesentlich erleichterte, teils wegen der hier obwaltenden besonders vorteilhaften Ernährungsbedingungen. In der Tat gelang es ihnen, bei Ziege, Kaninchen, Huhn, Salamander und Frosch nicht nur tumorartige Bildungen zu erzeugen, sondern teilweise auch eine weitere Differenzierung der zunächst noch wenig differenzierten Embryonalzellen zu konstatieren. Aber auch unter diesen Verhältnissen kam es nicht zu einer dauernden Geschwulstbildung, da die gewucherten Massen schließlich einer vollkommenen Resorption unterlagen.

Unter den zahlreichen sonst noch ausgeführten Embryonalimpfungen erwähne ich vor allem die von Wilms. Dieser Forscher erzielte besonders durch mehrfache, in Abständen von 8 Tagen vorgenommene Implantationen von sehr jungen Hühnerembryomen bei 2—3 Wochen alten Hühnern und Hähnen teratoide Bildungen, in denen ebenfalls eine weitere Differenzierung der embryonalen Gewebe zu beobachten war. Auch hier sistierte das Wachstum nach einiger Zeit, um von einer vollständigen Resorption gefolgt zu werden. Interessant ist, daß nach den Angaben von Wilms auch bei dem Wirtstier für das Angehen der transplantierten Massen eine Art Disposition vorhanden sein muß, da immer nur bei bestimmten Tieren ein Impferfolg zu konstatieren war.

Ähnliche Resultate hatte auch Nichols[11] in einem Falle embryonaler Transplantation.

Völlig negativ verliefen die Versuche Fränkels[12], der sowohl die Keimdrüse von Embryomen, als auch Placentarstückchen auf die verschiedenste Weise verimpfte.

An die Transplantationen embryonalen Gewebes schließen sich diejenigen Experimente an, die zur Prüfung der Ribbertschen Theorie unternommen wurden. A priori könnte es scheinen, als ob die Bedingungen für diese Versuche bei dem einheitlichen genetischen Prinzip, das Ribbert mit seiner Hypothese in die Geschwulstlehre eingeführt hat, nämlich die Sprengung von Parenchymzellen aus dem natürlichen Verbande, unschwer zu realisieren sei. Indessen hat schon Ribbert betont, und auch Lubarsch stimmt ihm darin bei, daß dieser Vorgang so, wie er bei der natürlichen Geschwulstentstehung angenommen werden müßte, experimentell nur ganz unvollkommen nachzuahmen ist. Denn im Versuch kann weder die Ernährungsschädigung der künstlich verlagerten Zellen ganz eliminiert, noch eine so weitgehende Zellisolierung erzielt werden, wie die Theorie es zum mindesten wünschenswert erscheinen läßt.

Nichtsdestoweniger hat Ribbert[13] selbst gezeigt, daß kleinste Gewebsstückchen, in die Lymphdrüse oder Bauchhöhle verpflanzt, meist nicht ohne weiteres zugrunde gehen, sondern, nachdem sie eine Veränderung, die er als Entdifferenzierung auffaßt, durchgemacht

haben, viele Monate lang erhalten bleiben können. Er hat damit jedenfalls den Beweis einer gewissen Selbständigkeit transplantierter Zellen geliefert, ein Moment, das immerhin eine nicht unwichtige Stütze für seine Theorie abgibt.

Allerdings gelangte Lubarsch[14] bei der Deutung seiner zahlreichen überaus sorgfältigen Nachprüfungen der Ribbertschen Versuche zu einer wesentlich anderen Auffassung. Lubarsch implantierte in mannigfachen Variierungen bei Kaninchen Speicheldrüse, Schilddrüse, Hoden, Nebenhoden, Knorpel, Leber, Niere und Ureter in Niere, sowie gelegentlich in Leber, Bauchhöhle usw. Für den Erfolg war weniger der Ort, auf den transplantiert wird, als die Natur des transplantierten Gewebes maßgebend. Die Resultate lassen sich dahin zusammenfassen, daß gewöhnlich die Hauptmasse der überpflanzten Stücke zugrunde geht, während die überlebenden Epithelien eine mehr oder weniger ausgebreitete, vorübergehende Proliferation aufweisen. Die Ursache dieser Gewebsneubildung sieht Lubarsch nicht in der Gewebsverlagerung, sondern in der Gewebsnekrose, da sie ausbleibt, wenn, wie nach Verlagerung von Ureter- und Nierenbeckenschleimhaut, Nebenhoden und Knorpel nichts von dem implantierten Gewebe zugrunde geht. Die Entdifferenzierung Ribberts hält er für einfache Zellatrophie mit Zunahme des Chromatingehaltes der Kerne. Bemerkenswert ist, daß er bei oberflächlicher Verlagerung von Lebergewebe in das betreffende Organ fibroadenomähnliche Bildungen hat auftreten sehen, deren spätere Resorption er zwar für wahrscheinlich hält, die ihn aber immerhin bestimmen, für einen Teil der einfach hyperplastischen Neubildungen die Verlagerungstheorie anzuerkennen.

Auch Lengemann[15], der unter Lubarsch gearbeitet hat, sah niemals bei der Verlagerung von Parenchymzellen Dauergeschwülste entstehen. Er bemerkt, daß nach seinen Erfahrungen transplantiertes embryonales Zellmaterial eine entschieden größere Widerstandskraft besitzt als erwachsenes.

Ebensowenig erzielte Fütterer[5] durch Verlagerung von Epithelzellen irgend ein Reultat.

Über ein Weiterwachsen transplantierter Uterusschleimhaut in der Milz desselben Kaninchens berichtete Stilling[16] auf der Naturforscherversammlung in Kassel. Doch sind meines Wissens spätere Mitteilungen über das weitere Schicksal dieser verlagerten Keime nicht erfolgt.

Nichols[11] hat mit der Verimpfung der verschiedenartigsten Gewebe auf dasselbe Tier bei Meerschweinchen und Kaninchen völlig negative Resultate erzielt. Nur bei Haut- und Schleimhauttransplantationen entstanden Cysten, die eine gewisse Zeit wuchsen, um dann stationär zu bleiben.

Derartige, den traumatischen Epithelcysten entsprechende Bildungen hatten schon Kaufmann[17] und Schwenninger[18] bei Enkatarrhaphien beschrieben.

Lambert-Lack[19] will in einem Falle dadurch eine multiple Karzinose erzielt haben, daß er Zellen von der Schnittfläche eines Kaninchenovariums abstrich und so in innige Berührung mit dem Peritoneum brachte, doch weist Lubarsch die Richtigkeit der Beobachtung zurück, und Fränkel[20] gelangte bei Nachprüfungen, welche die Technik Lacks in allen Einzelheiten innehielten, zu völlig negativen Resultaten.

Die Transplantation fertiger Tumoren.

Man kann bei diesen Geschwulstübertragungen drei Versuchsreihen unterscheiden, je nachdem die Impfung von Mensch auf Mensch, von Mensch auf Tier oder von Tier auf Tiere der gleichen Spezies erfolgt.

Transplantation von Mensch auf Mensch.

Obwohl, wie begreiflich, diesen Versuchen außerordentlich enge Grenzen gesetzt sind, reichen die ersten Krebsimpfungen von Mensch auf Mensch doch bis in den Anfang des 19. Jahrhunderts zurück, da Alibert[21] Krebssaft eines Mammakarzinoms auf sich und andere mit völlig negativem Erfolge übertrug. Auch Senn[22] erzielte, wie ich der Arbeit Geisslers[23] entnehme, bei der Implantation eines Hautkarzinoms des Beines in eine Schnittwunde der Wade kein Weiterwachsen des Krebses. Dagegen berichten Hahn[24], v. Bergmann[25] und Cornil*[26] über positive Resultate bei Übertragungen des Karzinoms auf das gleiche Individuum. Schon Virchow hatte den Mitteilungen Hahns, der drei oberflächliche Karzinomknoten der Mamma gegen drei entsprechende gesunde Hautstücke vertauschte und ein Weiterwachsen des Krebses an dem neuen Sitze beobachtete, entgegenhalten, daß dieser Versuch nicht als Infektion, sondern lediglich als Transplantation anzusehen ist. In der Tat entbehren derartige Experimente an Menschen, die ja nichts weiter als künstlich gesetzte Metastasen darstellen, schon deswegen einer wesentlichen theoretischen Bedeutung, weil die Übertragungen wohl ausschließlich auf krebskranke Individuen gemacht werden dürften und somit dem Einwand, daß die Disposition für das Haften der Geschwulst entscheidend ist, nicht begegnet werden kann.

Die Transplantation von Mensch auf Tier.

Das Bestreben, den menschlichen Krebs auf Tiere zu überpflanzen, hat den Wandel der medizinischen Anschauungen überdauert und sich seit den ersten Versuchen Peyrilhes[27] im Jahre 1773 bis auf unsere Zeit erhalten. Trotz des Umfanges der einschlägigen Literatur wird man in der Annahme nicht fehl gehen, daß nur ein kleiner Teil der wirklich ausgeführten Experimente veröffentlicht ist.

Langenbeck[28] hat zuerst über ein angeblich positives Ergebnis nach Injektion im Blute aufgeschwemmter Krebsmassen in die Vena jugularis des Hundes berichtet. Trotz der am frischen Präparat vorgenommenen histologischen Untersuchung kann die Beobachtung der Kritik nicht standhalten, da sich die karzinomatöse Natur der entstandenen Lungenknoten aus der Beschreibung Langenbecks nicht mit Sicherheit ergibt.

Mit noch größerer Skepsis sind die Mitteilungen Klenckes[29] aufzunehmen, der gequetschte Zellen eines frisch amputierten Mammakarzinoms in die Brustwarze eines Schäferhundes sowie intravenös einer Katze injizierte und angeblich im ersteren Falle nach 12 Wochen

---

*) Die Angaben des letzteren beziehen sich auf den Versuch eines ungenannt gebliebenen französischen Chirurgen.

zwei erbsengroße Knoten von deutlicher Krebsgeschwulst, im letzteren Krebsmassen in den Lungen fand. Die Angaben werden durch keine genaue mikroskopische Analyse erhärtet.

Soweit die in Gemeinschaft mit FOLLIN unternommenen Experimente LEBERTS[30] überhaupt ein Resultat ergaben, handelt es sich um offenkundig infektiöse Prozesse, die sich in Herz, Lunge und Leber lokalisierten. Desgleichen läßt die angeblich gelungene Übertragung eines Oberkiefermarkschwammes auf den Hund durch WEBER[31] kaum eine andere Deutung als die üppig wuchernder Granulationen zu.

Auch die Resultate von GOUYON[32] und QUINQUAUD[33] können nicht als gelungene Transplantationen angesehen werden.

Alle diese aus der vorantiseptischen Zeit stammenden Versuche müssen die Kritik um so stärker hervorrufen, als die mehrfach wiederkehrende Diagnose einer akuten Miliarkarzinose stets den Verdacht einer septischen Infektion erweckt, und andererseits eine Anzahl vorzüglicher Beobachter, wie BILLROTH[34], DOUTRELEPONT[35], WALDENBURG[36] u. a. niemals einen Impferfolg konstatieren konnten.

Freilich liegen auch aus neuerer Zeit Angaben über geglückte Transplantationen vor, die jedoch durchweg keine klaren Verhältnisse darbieten und zum Teil sogar schwer deutbare Besonderheiten aufweisen.

So beobachtete LANZ[37] nach Injektion einiger Tropfen eines Melanosarkombreies in die Milz eines Hundes eine Ablagerung schwarzer Massen in cutis, Muskulatur, Peritoneum, Milz, Leber, Darm, Serosa, Nieren, Lungen und Epikard. Sonstige Sarkomtransplantationen blieben erfolglos.

REALE[38] überpflanzte, wie ich LEWINS Referat entnehme, erbsengroße Stückchen eines menschlichen Hautsarkoms auf Kaninchen. Erst nach 2 Jahren entwickelten sich Tumoren, die jedoch in ihrem histologischen Bau von der Ausgangsgeschwulst abwichen.

Analoge Differenzen veranlaßten VISCHER[39] bei seinen scheinbar erfolgreichen Verimpfungen eines Melanosarkoms auf Kaninchen und Meerschweinchen, nur die Übertragung des Pigments gelten zu lassen, das seinerseits reaktive Wucherungen veranlaßte.

Sehr positiv lauten die Angaben über gelungene Transplantationen von GAYLORD[40], der beim Hunde Leber- und beim Meerschweinchen Lungenknoten von karzinomatösem Bau erhalten haben will. Mit Recht bemerkt jedoch schon v. HANSEMANN, daß die Krebsnatur der letzteren nicht erwiesen ist, zumal adenomatöse Bildungen in der Meerschweinchenlunge nicht zu den Seltenheiten gehören.

Eine durch die genaue histologische Beschreibung doppelt bemerkenswerte Beobachtung verdanken wir DAGONET[41]. Dieser Autor injizierte eine zerriebene und in Wasser aufgeschwemmte Lymphdrüsenmetastase eines rezidivierenden Peniskarzinoms in die Bauchhöhle einer Ratte und sah nach einem Jahre Knoten in Netz und Leber auftreten, die gleich dem menschlichen Ausgangstumor als verhornende Plattenepithelkarzinome anzusprechen waren und nur in der Größe der Zellen abwichen. Die Richtigkeit der Beobachtung vorausgesetzt, ist dieser Fall unter allen in der Literatur verzeichneten unzweifelhaft derjenige, der am ehesten für die Übertragbarkeit eines menschlichen Karzinoms auf Tiere zu sprechen scheint. Trotzdem halten wir es für geboten, auch ihm gegenüber die äußerste Skepsis walten zu lassen. Auffallen muß es ja auch, daß offenbare Strukturdifferenzen bestanden haben, da

Dagonet ausdrücklich angibt, daß die Zellen der Rattentumoren kleiner gewesen sind, als die des verimpften Krebses. Immerhin ist mir aus der gesamten Literatur kein einziger Fall bekannt, der diesem Dagonetschen vollwertig an die Seite gesetzt werden könnte. Ehe wir jedoch unter diesen Umständen in einer einzigen Beobachtung den Beweis der Übertragbarkeit des menschlichen Krebses auf Tiere für erbracht erblicken, scheint uns die Annahme eines Zufalles, daß gerade ein geimpftes Tier von einem ähnlich gebauten Karzinom befallen wurde, näher zu liegen.

Ganz anders verhält es sich mit einem zweiten von Dagonet gemeinsam mit Mauclaire[42] veröffentlichten Fall, in dem ein Zylinderzellenkarzinom des Rectum zunächst einer Ratte und der hier in der Bauchhaut entstandene Tumor einer zweiten Ratte erfolgreich eingeimpft werden konnte. Hier zeigten die Impftumoren schon nach der Beschreibung und Abbildung der Autoren so durchgreifende Strukturunterschiede gegenüber der Ausgangsgeschwulst, daß wir der Kritik v. Hansemanns, der sie als entzündliche Tumoren anspricht, unbedingt zustimmen müssen.

Sehr schwierig ist die Beurteilung der von Jürgens[43] erzielten Impfresultate, da aus seinen wenig exakten Mitteilungen, wie schon v. Hansemann mit Recht eingewandt hat, ein klares Bild über die Ausgangstumoren, die Art der Impfung und das schließliche Resultat nicht zu gewinnen ist. In seinem ersten Falle handelt es sich um eigenartige auf der Dura cerebralis und spinalis sowie in der Nierenkapsel und dem Nierenbecken lokalisierte Geschwülste, die histologisch fremdartige, von Jürgens als Coccidien gedeutete Bildungen aufwiesen. Bei einem mit diesen Massen geimpften Kaninchen wurde neben multiplen Knoten in den Lungen, Nieren, Nebenhoden, Mesenterialdrüsen und auf dem Peritoneum je ein größerer Tumor im Bulbus und in der Orbita beobachtet. Überall fanden sich die angeblichen Coccidien.

Auf pathogenen Organismen beruht nach Jürgens auch der zweite Fall, ein melanotisches Sarkom, das 36 Stunden post mortem auf Kaninchen erfolgreich übertragen wurde. Ferner berichtete Jürgens über die gelungene Transplantation eines durch Operation gewonnenen Melanosarkoms in die Augen von Kaninchen und schließlich über die eines Myxosarcoma ovarii 24 Stunden post mortem mit dem Erfolg, daß sich in Lungen und dem Darm des Kaninchens markige Geschwülste entwickelten.

Die Resultate sind um so auffallender, als die Impfungen vorwiegend mit Leichenmaterial vorgenommen wurden, ein Punkt, über dessen Schwierigkeit Jürgens offenbar durch die Annahme einer Parasitenübertragung hinwegkommen zu können glaubt.

Mit welcher Vorsicht die Angaben über gelungene Transplantationen menschlicher Karzinome auf Tiere aufzunehmen sind, geht aus den Mitteilungen Mayets[41] hervor, der neuerdings die wesentlichsten Resultate seiner sich über einen größeren Zeitraum erstreckenden Versuche zusammengestellt hat. Dieser Forscher hat menschliche Karzinome und Sarkome in Glyzerin und Wasser mazeriert, den Brei durch Papier- oder Porzellanfilter filtriert und durch subkutane oder intraperitoneale Injektion der so gewonnenen Flüssigkeit bei Ratten angeblich Nierenkarzinome erzeugt. Die hieraus gezogenen Schlüsse, daß die menschlichen Krebse unabhängig von dem zelligen Bestandteil ein Prinzip besitzen, das die Filter passiert und in den Ausscheidungsorganen an

Tieren, nämlich den Nieren, Karzinome erzeugt, sowie weiter, daß die Krebse nicht durch die Zellform, sondern nur durch die regellose Proliferation charakterisiert sind — eine These, die zur Erklärung der Karzinomgenese nach Sarkomsaftinjektionen notwendig ist — entziehen sich jeder Kritik.

Auch die angeblich erfolgreichen Experimente von FRANCOTTE & DE RECHTER[45], FIRKET[46] und DUBOIS[47] — der letztere will einen 570 g schweren Tumor erhalten haben — fanden keine allgemeine Anerkennung, zumal auch aus dieser Zeit eine Anzahl eingehender Untersuchungen zu gänzlich negativen Resultaten führten. Neben DUPLAY & CAZIN[48], PAWLOWSKY[49], ROUX & METSCHNIKOFF[50] u. a. nenne ich vor allem FISCHEL[51], der drei Fälle von Scirrhus mammae, neun andere Karzinome, ein kleinzelliges Sarkom des Oberarmes, sowie ein Melanosarkom subkutan, intravenös und intraperitoneal ohne jeden Erfolg auf Ratten überimpfte. Diese Erfahrungen decken sich vollkommen mit denen STICKERS[52], dem es trotz zahlreicher, an dem EHRLICHschen Institut ausgeführter Übertragungen menschlicher Karzinome auf die verschiedenen Laboratoriumstiere nie gelang, auch nur die Andeutung einer Geschwulstbildung zu sehen.

Eine eingehendere Berücksichtigung verdient die aus jüngster Zeit stammende Arbeit LEWINS[53], deren ausführliche Schilderung einen Zweifel an den objektiv beobachteten Tatsachen nicht zuläßt. LEWIN übertrug ein ungemein schnell wachsendes operativ gewonnenes Ovarialkarzinom einer 72jährigen Frau auf einen Hund, der kurze Zeit vorher von BLEICHRÖDER zu anderen Experimenten benutzt und als absolut gesund befunden worden war. Bei der Sektion zeigte sich in der Narbe ein größerer Tumor, während das gesamte Peritoneum mit zahllosen bis stecknadelknopfgroßen Knötchen besetzt war. Es gelang LEWIN, den Tumor seither in fünf Generationen weiter zu züchten, wobei der Geschwulstcharakter stärker hervortrat. Nach intravenösen Injektionen konnten zahlreiche Lungenknoten, sowie vereinzelte Herde in Leber und Niere beobachtet werden. Die histologische Untersuchung ergab ein sarkomartig gebautes Gewebe, in dem neben vereinzelten Spindelzellen konstant größere endothelartige Zellen gefunden wurden. Bei der Deutung des überaus interessanten und in dieser Form noch nicht erhobenen Befundes betont der Autor zunächst, daß der im Organismus des Hundes entstandene Tumor kein Karzinom ist und einen absolut anderen Bau aufweist wie der verimpfte menschliche Ovarialkrebs. Ja, er gibt sogar zu, daß die bei dem ersten Hunde, sowie einige der in den späteren Generationen erzeugten Neubildungen sich von entzündlichen histologisch nicht unterscheiden. Andererseits veranlaßt ihn der Charakter der meisten Impfknoten die Diagnose echter Blastome aufrecht zu erhalten. Für den Zusammenhang derselben mit dem ursprünglichen Karzinom bleibt ihm nur die Annahme übrig, »daß der Erreger aller dieser Veränderungen bei den Hunden durch die Übertragung vom menschlichen Krebsmaterial auf den ersten Hund und von dort auf alle weiteren Hunde übertragen worden ist.« Vorsichtigerweise läßt er die Frage, »ob dieser Parasit in einem Zusammenhang mit dem primären Karzinom steht, oder ob er nur ein zufälliger Begleiter der Geschwulst ist«, absolut offen. Wenn nun aber, wie LEWIN ausdrücklich bemerkt, die Hundegeschwülste nicht einfach aus transplantierten Zellen hervorgegangen sind, und auch der Beweis nicht zu erbringen ist, daß in diesem Falle das ursprüngliche Karzinom und

das neu entstandene Sarkom auf demselben Virus beruhen, so kann begreiflicherweise die ganze Beobachtung, solange als sie vereinzelt bleibt, nichts zur Entscheidung der Frage beitragen, ob menschliche Tumoren erfolgreich auf Tiere zu transplatieren sind.

Müssen wir auch auf Grund der bisher vorliegenden Erfahrungen entschieden bestreiten, daß der Beweis der Übertragbarkeit menschlicher Tumoren auf Tiere erbracht ist, so halten wir es doch für unzulässig, alle angeblich positiven Erfolge einfach mit dem Schlagwort »Granulationsgeschwulst« abzutun. Offenbar sind die von den verschiedenen Autoren erhaltenen Resultate nicht gleichwertig zu beurteilen. Schon oben wurde bemerkt, daß namentlich bei den in der vorantiseptischen Zeit angestellten Versuchen eine Tumorbildung vielfach durch infektiöse Prozesse vorgetäuscht sein dürfte, und sicherlich wird man andere Fälle nur mit der Annahme von Granulationsgeschwülsten erklären können. Für diejenigen Tiertumoren ferner, denen speziell eine karzinomatöse, von dem des verimpften menschlichen Krebses jedoch mehr oder weniger abweichende Struktur zugesprochen wird, kommt die Möglichkeit einer zufälligen Koinzidenz analog gebauter Geschwülste stark in Frage. Diese Möglichkeit hat schon Virchow für den Langenbeckschen Fall zugelassen und sicherlich dürfte auch v. Hansemann im Recht sein, wenn er den von Gaylord beschriebenen Lungenknoten eines geimpften Meerschweinchens als spontan entstandenes gutartiges Adenom anspricht, das von ihm und Sternberg öfter bei diesen Tieren beobachtet worden ist.

Zweifelhaft bleibt es, ob mit den erwähnten Annahmen alle beschriebenen positiven Impfresultate erklärt sind. Die Möglichkeit, daß gelegentlich durch die Impfung eine Infektionsgeschwulst erzeugt wurde, ist um so weniger auszuschließen, als ulzerierte menschliche Tumoren nicht selten eine Fülle unschuldiger Parasiten auch aus der Klasse der Hefepilze enthalten, deren tumorbildende Fähigkeit im Tierorganismus nicht a priori geleugnet werden kann. In diesen Fällen handelt es sich aber nicht um eine Geschwulsttransplantation im engeren Sinne, denn nur dann können wir den Beweis der Übertragbarkeit menschlicher Tumoren auf Tiere für erbracht halten, wenn im Anschluß an die Impfung sich Geschwülste bilden, die strukturell mit dem verimpften Ausgangstumor übereinstimmen. Dieses Resultat ist aber bisher, vielleicht mit alleiniger Ausnahme des Dagonetschen Falles, in einwandfreier Weise nicht erzielt worden.

Transplantation von Tier auf Tier.

Wir berücksichtigen hier ausschließlich die Transplantationen auf Tiere der gleichen Spezies, da die wenigen in der Literatur verzeichneten Fälle von angeblich gelungener Geschwulstübertragung auf artfremde Tiere, wie die von Klencke und Lebert und Follin nicht als beweisend angesehen werden können.

Aus der älteren Literatur liegen Angaben über einen positiven Impferfolg von Klencke[29] und Goujon[32] vor. Ersterer sah nach Übertragung eines melanotischen Orbitaltumors einer Stute auf die Conjunctiva und Tränendrüse eines Pferdes in der Bindehaut einen schwarzen Fleck und in der Drüse melanotische Massen auftreten, die angeblich auf Hunde weitergeimpft werden konnten. Diese Beobachtung muß mit derselben Skepsis aufgenommen werden, wie die Goujons, der

über eine gelungene Krebstransplantation von Meerschweinchen auf Meerschweinchen berichtet.

Vielfach wird als erster Impferfolg der von NOWINSKI[54] angesehen. NOWINSKI impfte ein medulläres Nasenkarzinom eines Hundes sowohl auf entzündete wie auf normale Hundehaut und erzielte im letzteren Falle unter 15 Impfungen zwei positive Resultate, konnte sogar den einen Impftumor auf eine zweite Generation erfolgreich übertragen. Obwohl die etwas detailliertere Schilderung des histologischen Baues größeres Vertrauen in die NOWINSKIschen Beobachtungen erweckt, so kann andererseits nicht verschwiegen werden, daß der Fall unter den Übertragungen echter Karzinome bei Hunden ziemlich isoliert dasteht. WEHR[55] hat zwar auf den Chirurgenkongressen im Jahre 1888 und und 1889 über erfolgreiche Transplantationen eines Carcinoma medullare vaginae berichtet, und dieser Erfolg kann trotz der spontanen Rückbildung der meisten Impfknoten nicht geleugnet werden, die weiteren Erfahrungen, welche später GEISSLER[23], SMITH und WASHBOURN[56] und vor allem STICKER[52] hinsichtlich der Übertragbarkeit von Hundetumoren gemacht haben, lassen die karzinomatöse Natur des WEHRschen Tumors jedoch in hohem Grade zweifelhaft erscheinen. Die von WEHR, GEISSLER, STICKER, BASHFORD beobachteten transplantablen Primärgeschwülste, zu denen auch ein weiterer von NOWINSKI als Myxosarkom angesprochener und erfolgreich weitergeimpfter Tumor gerechnet werden muß, stimmen nämlich darin überein, daß sie am Genitale ihren Sitz haben. Sie werden nicht gar so selten beobachtet und besitzen anscheinend eine nicht geringe Infektiosität, da ihre Übertragung per coitum namentlich von POWELL WHITE festgestellt ist. STICKER, der sie in vielen Generationen fortzüchten konnte, zeigte, daß sie histologisch wie Lymphosarkome gebaut sind. Auch GEISSLER hat seine ursprüngliche von v. HANSEMANN schon damals angezweifelte Diagnose auf Karzinom in einer brieflichen Mitteilung an STICKER zurückgezogen. Bei der auffallend leichten Übertragbarkeit und den Besonderheiten ihres primären Sitzes liegt es nahe, diese Neubildungen nicht als Tumoren sensu strictiori anzusehen, sondern als Infektionsgeschwülste, die vielleicht auf einem Virus beruhen, das mit dem der menschlichen Lues in Analogie zu setzen ist.

Die erste fast allgemein anerkannte und in der Geschichte der Tumorübertragung daher einen Markstein bildende Krebsübertragung erzielte HANAU[3] bei der Ratte. Er übertrug kleine Stücke einer Drüsenmetastase in die Tunica vaginalis zweier absolut gesunder Ratten und konstatierte bei beiden Tieren nach 7 resp. 8 Wochen eine ausgedehnte Karzinose des Bauchfells. In Übereinstimmung mit dem Ausgangstumor handelte es sich um ein typisches verhornendes Plattenepithelkarzinom. Obwohl DUPLAY & CAZIN auch der HANAUschen Beobachtung gegenüber eine bei dem gänzlichen Mißerfolg ihrer eigenen umfangreichen Transplantationsversuche begreifliche Skepsis walten lassen, so hat doch die detaillierte und exakte Beschreibung HANAUS sehr bald die ihr gebührende allgemeine Anerkennung gefunden. Allerdings vergingen noch mehrere Jahre, bis die HANAUschen Versuche in glänzender Weise bei der Maus bestätigt wurden. Zunächst ist nur ein Impferfolg PFEIFFERS[57] mit einem melanotischen Tumor von Maus auf Maus, sowie ein solcher von v. EISELSBERG[58] mit einem Fibrosarkom von Ratte auf Ratte zu erwähnen. Aber erst MORAU[59] gelang es, ein echtes Mäusekarzinom in zahlreichen Generationen

systematisch zu züchten und so den Beweis zu erbringen, daß der Impferfolg mit keinen Zufälligkeiten zusammenhing.

Ungefähr zu gleicher Zeit berichtet FIRKET[60] über gelungene Transplantationen von Spindelzellensarkomen der Ratte, die er sogar in drei Generationen fortzüchten konnte. Auch MARCHAND[61] gelang es, ein Rundzellensarkom vom Magen eines Kaninchens auf andere Kaninchen zu übertragen.

Über umfangreichere Versuche berichtet VELICH[62], der ein Rattensarkom, das ursprünglich subperitoneal am Oberschenkel gesessen hatte, durch acht Generationen fortimpfen konnte. Die Infektiosität dieses Tumors war eine so große, daß, wie VELICH annimmt, durch Benagen der Geschwulst in zwei Fällen eine Übertragung auf das Zahnfleisch zustande kam.

Die ausführlichsten Mitteilungen über Rattensarkomtransplantationen verdanken wir LOEB[63]. Im Journ. of Med. Research 1901 beschreibt er ein cystisches, kleinzelliges Rundzellensarkom der Thyreoidea, das er sowohl subkutan als intraperitoneal in 40 Generationen fortpflanzen konnte. Der Tumor ging nur bei Ratten an, zweimal auch bei einem Bastard zwischen weißer und grauer wilder Ratte. In drei unter sechs Fällen gelang es LOEB auch, durch Injektion von Cysteninhalt Tumoren zu erzielen, deren Bau mit dem der Ausgangsgeschwulst vollständig übereinstimmte. Nicht ohne Interesse ist die Beobachtung, daß ein auf den Rücken geimpfter und plötzlich stabil gewordener Tumor von neuem zu wachsen begann, als er halbiert und die eine Hälfte auf eine andere Rückenstelle desselben Tieres transplantiert wurde. L. ist geneigt, die Hautspannung dafür verantwortlich zu machen, daß der unverletzte Tumor nur eine bestimmte Größe erreichte. In einem anderen Falle konnte ein offenkundig regressiver Tumor durch Impfung in die Bauchhöhle eines anderen Tieres zu neuem Wachstum angeregt werden.

Eine ausgesprochen spindelige Zellform wies ein anderer von LOEB in acht Generationen fortgezüchteter Sarkomstamm auf. Die Ausgangsgeschwulst dieses Stammes war ein Mischtumor der Thyreoidea der Ratte, in welchem jedoch die Komponenten schon makroskopisch so vollständig getrennt waren, daß der eine Teil der Geschwulst ein reines Adeno-Karzinom, der andere ein reines Spindelzellensarkom darstellte. Nur der letztere wurde verimpft.

LOEB versuchte ferner ein Mamma-Adenom zu transplantieren. Dabei stellte sich die interessante Tatsache heraus, daß nur die auf dasselbe Tier übertragenen Geschwulststücke anwuchsen und an dem neuen Ort den gleichen Veränderungen unterlagen wie das an der Ursprungsstelle zurückgelassene Stück des Primärtumors. Die Impfungen auf andere Ratten führten zu Nekrose, mit Ausnahme eines Falles, in dem sich das transplantierte Stück noch einige Wochen erhielt.

Einen besonders kräftigen Impuls erhielt die experimentelle Geschwulsterforschung in neuerer Zeit durch die hervorragenden Arbeiten JENSENS[64], der speziell in Verfolgung der MOREAUschen Experimente die transplantablen Mäusekarzinome einem eingehenden Studium unterwarf. Der Geschwulststamm, den JENSEN selbst bei seiner letzten Publikation bis zur 19. Generation gezüchtet hatte, der aber dann an verschiedenen Stellen, so von BORREL, MICHAELIS, BASHFORD u. a. weiterkultiviert wurde, leitet sich von einem alveolären Karzinom einer

weißen Maus ab. Der Tumor geht in etwa 40—50 % aller Impfungen an und wurde von JENSEN gelegentlich auch auf graue Mäuse erfolgreich überimpft. Dagegen schlugen alle Versuche, ihn auf andere Tiere zu übertragen, fehl. Von nun an konzentriert sich das Hauptinteresse an der experimentellen Karzinomforschung auf die transplantablen Mäusetumoren, zumal sich bald herausstellte, daß die bei diesen Tieren spontan vorkommenden Geschwülste nicht so selten sind, wie es zunächst den Anschein hatte.

Der JENSENschen Publikation folgte die BORRELS[65], dessen Impfresultate mit einer Ausbeute von 10% allerdings wesentlich hinter denen JENSENS zurückstehen.

Sehr bemerkenswert sind die Beobachtungen von LEONOR MICHAELIS[66]. Sein Material umfaßt zwar nur 20 Primärtumoren, die sich auf 14 weiße und 6 graue Mäuse verteilen. Auch hat er bis zu seiner letzten Publikation keinen der von ihm angelegten Stämme über die 5. Generation hinaus fortgezüchtet. Dagegen erzielte er bei der Verimpfung einiger Spontantumoren ganz vereinzelt in der Literatur dastehende Erfolge mit einer Ausbeute von 90 bis 100 %. Vor allem aber hat MICHAELIS den wichtigen Nachweis geführt, daß für den Erfolg der Transplantation die Rasse von ausschlaggebender Bedeutung ist, da die ihm von JENSEN überlassenen Tumoren nur auf Kopenhagener, nicht aber auf Berliner Mäusen angingen.

Die zahlreichen Transplantationen BASHFORDS[67] betreffen wesentlich den JENSENschen Stamm, da es dem Autor nicht gelang, einen der von ihm selbst angelegten Stämme über die dritte Generation hinaus fortzuzüchten.

Muß schon den besprochenen Arbeiten das Verdienst zuerkannt werden, das Interesse an der experimentellen Geschwulsterforschung von neuem und in aussichtsvoller Weise erweckt zu haben, so ist vollends durch die in sehr großem Stile vorgenommenen Untersuchungen EHRLICHS[68] eine Anzahl neuer Befunde erhoben worden, die uns einen tieferen Einblick in die Biologie der Tumoren gestatten. Als entscheidend für den Erkenntnisfortschritt hat sich hierbei das Bestreben EHRLICHS erwiesen, die Forschung auf die breiteste Basis zu stellen. In der Tat hat die Erfahrung gezeigt, daß für die Lösung gewisser prinzipieller Fragen die Fülle des Materials durch kein anderes Moment ersetzt werden kann. Indem es EHRLICH gelang, im Laufe weniger Jahre über 250 mit Spontantumoren behaftete Mäuse zu erhalten, verfügt er über ungefähr $^2/_3$ aller in der Literatur beschriebenen spontan entstandenen Mäusegeschwülste. Naturgemäß kommt den auf so großen Zahlen beruhenden Erfahrungen eine besondere Bedeutung zu, die durch gelegentliche abweichende Einzelbefunde anderer Autoren nicht erschüttert wird. Wenn daher z. B. aus der einfachen Tatsache, daß sich unter den an EHRLICHS Institut beobachteten Tumormäusen kein einziges Männchen befand, der durch die mikroskopische Untersuchung bestätigte Schluß gezogen wurde, daß es sich bei dem Gros der subkutan gelegenen Mäusetumoren um Mammageschwülste handelt, so erleidet die Richtigkeit dieser Folgerung durch die je einmal von BASHFORD und MICHAELIS gemachte Beobachtung einer männlichen Geschwulstmaus keine Einbuße, zumal es sich hier um ein Zahlenverhältnis handelt, das auch bei den Mammatumoren des Menschen beobachtet wird.

Von ganz besonderer Bedeutung ist nun die Frage nach der Transplantationsmöglichkeit dieser Spontantumoren. Aus den in die Augen

springenden Impferfolgen, die man in den letzten Dezennien mit den Mäusegeschwülsten erzielt hat, ist mehrfach der Schluß gezogen worden, daß es sich hier nicht um gewöhnliche mit denen des Menschen vergleichbare Karzinome handeln könne, sondern um eine besondere, leicht transplantable Geschwulstform, für die bei größeren Tieren ein eigentliches Analogon nicht existiert. Es ist daher nicht ohne Interesse, die positive Impfausbeute der Spontangeschwülste der Maus ziffermäßig festzustellen.

In dem EHRLICHschen Institut wurden 95 Spontantumoren weiterverimpft. Hierbei kamen im ganzen nach Abzug derjenigen Tiere, die innerhalb der ein richtiges Urteil über den Impferfolg nicht zulassenden Zeit starben, 1504 Einzelimpfungen zur Ausführung. Die positive Impfausbeute betrug 41, also etwas über $2^1/_2$ Prozent. Einen noch etwas geringeren Erfolg erzielte BASHFORD. Nach Abzug der frühzeitig gestorbenen Tiere wurden mit 6 Spontantumoren etwa 470 Einzelimpfungen gemacht, von denen 9, also noch nicht 2 Prozent angingen. Allerdings muß bei einer derartigen Statistik berücksichtigt werden, daß die verimpften Spontantumoren strukturell, also wohl auch biologisch, nicht absolut gleichwertig sind. Die hämorrhagischen sowie die vorwiegend den Adenomtypus darbietenden Geschwülste geben eine minimale, fast gleich Null zu setzende Impfausbeute, und zweifellos bilden diese Kategorien die überwiegende Mehrzahl aller spontan entstandenen Mäusegeschwülste. So sind von den 95 verimpften Spontantumoren des EHRLICHschen Materials überhaupt nur 14 transplantabel gewesen. Andererseits muß jedoch betont werden, daß die Mammatumoren der Maus ähnlich wie die von PICK beschriebenen Schilddrüsenkrebse der Salmoniden eine in sich geschlossene Geschwulstgruppe bilden, deren Einheitlichkeit durch die im einzelnen bestehenden Strukturdifferenzen nicht aufgehoben wird. Da nun ferner bei der ungewöhnlich großen Neigung dieser Geschwülste zur malignen Entartung ein rein adenomatöser Bau, der nirgends einen Übergang in Karzinom erkennen ließe, geradezu als Seltenheit zu betrachten ist, so muß die Berechtigung, alle verimpften Primärtumoren für eine statistische Übersicht des Impferfolges zu verwerten, zugestanden werden. Aber selbst dann, wenn wir nur die wirklich transplantablen Tumoren berücksichtigen, kann durchschnittlich von einer starken Virulenz nicht die Rede sei. Die von EHRLICH gesammelten Erfahrungen werden durch die folgende Tabelle illustriert.

Stamm	geimpft	angegangen	%
4	18	4	22
5	16	2	$12^1/_2$
7	25	6	24
11	46	4	9
16	31	3	10
18	6	3	50
20	32	1	3
42	18	9	50
44	10	1	10
54	15	1	$6^1/_2$
67	22	2	9
71	30	3	10
84—87	55	1	2
88	15	1	$6^1/_2$

Von 339 Einzelimpfungen verliefen mithin 41, oder etwa 12 % positiv. Günstigere Ergebnisse hat MICHAELIS erzielt, der unter 137 Einzelimpfungen 36 mal, also in 26 % ein positives Resultat konstatieren konnte. Allerdings befinden sich in seinem Material zwei Tumoren von einer extrem seltenen Virulenz, da bei dem einen von 24 Impfungen 21 und bei dem anderen alle drei Impfungen angingen. Man wird jedenfalls dem Gros der entstandenen Mäusegeschwülste eine sehr erhebliche Virulenz nicht zuschreiben können, und es erscheint keineswegs berechtigt, in diesem Punkte zwischen dem Karzinom der Maus und dem der größeren Tiere resp. dem des Menschen eine prinzipielle Differenz aufzustellen. Schon aus äußeren Gründen ist es ganz unmöglich, bei größeren Tieren Transplantationen in einer Anzahl auszuführen, die ein vergleichendes Urteil gestattet, und es muß zum mindesten sehr fraglich bleiben, ob bei entsprechenden Erfahrungen an größeren Tieren eine so scharfe Scheidung in der Übertragbarkeit des Karzinoms von Individuum auf Individuum aufrecht erhalten werden kann, wie es auf Grund der bisher vorliegenden Tatsachen den Anschein hat.

Dazu kommt ein weiteres Moment, dessen Bedeutung unserer Ansicht nach nicht unterschätzt werden darf. Wie schon oben erwähnt, hat MICHAELIS auf die sehr interessante Tatsache aufmerksam gemacht, daß die ihm zur Verfügung gestellten Tumoren des JENSENschen Stammes nie auf Berliner, sondern immer nur auf Kopenhagener Mäuse übertragen werden konnten, obwohl die betreffenden Geschwülste nicht spontan entstanden, sondern schon mehrere Generationen hindurch fortgezüchtet waren, ein Punkt, auf dessen Wichtigkeit wir weiter unten zurückkommen werden. Selbst wenn die Impfung zunächst zu haften schien, so gingen die bis erbsengroßen Knötchen doch ausnahmslos auf dem rassefremden Tier zurück. Ebensowenig gelang es MICHAELIS, Spontantumoren einer grauen Maus auf weiße Mäuse zu übertragen. Hieraus ergibt sich, daß für das Haften und die dauernde Fortentwicklung der transplantierten Tumorzellen, sofern es sich wie bei dem JENSENschen Stamm und dem Gros der Spontantumoren um nicht sehr hochvirulentes Material handelt, nicht nur die Gleichheit der Spezies, sondern auch die der Rasse von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die Bedingung der Rassengleichheit läßt sich jedoch gerade bei dem unter den größeren Laboratoriumstieren für Tumortransplantationen wesentlich in Betracht kommenden Hund am schwierigsten erfüllen, ein Umstand, dem unzweifelhaft ein Teil der Mißerfolge zugeschrieben werden muß.

Das erste Angehen eines transplantierten Spontantumors gibt zwar noch keine absolute Gewähr dafür, daß derselbe in einem Stamme weitergezüchtet werden kann, da zuweilen in der zweiten oder dritten Generation kein Haften der Geschwulst erzielt wird. Hat doch BASHFORD, wie erwähnt, keinen der von ihm selbst angelegten Stämme über die dritte Generation hinaus züchten können. Wenn jedoch von vornherein eine stärkere Impfausbeute besteht, so pflegt meist die weitere Fortzüchtung gesichert zu sein. Allerdings sind die Zahlen des positiven Impferfolges bei den fortgesetzten Transplantationen in den verschiedenen Stämmen sehr verschieden. Die Tumoren des JENSENschen Stammes gehen in etwa 40 % der Impfungen an, BORREL erzielte durchschnittlich nur einen Impferfolg von 10 %, während MORAU einen solchen von 90 % und darüber erreichte. Auch in dem EHRLICH-

schen Institut wurden zwischen den einzelnen Stämmen erhebliche Differenzen in der Virulenz beobachtet, indem die Ausbeute bei den langsam wachsenden gewöhnlich wesentlich geringer ist, als bei den rapid wuchernden. Andererseits darf jedoch die Virulenz eines bestimmten Geschwulststammes nicht als eine unveränderliche Größe angesehen werden, da zahlreiche, im einzelnen nicht immer bestimmbare Faktoren, die mit Tumorimpfungen notwendigerweise verknüpft sind, wie die Menge des eingeführten Geschwulstbreies, der Grad der Zerkleinerung, die zufällige Beimischung nekrotischer Partien oder gar eine Infektion die Resultate wesentlich variieren können. Geringe Schwankungen von 10 bis 20 % sind unter diesen Umständen eine ganz gewöhnliche Erscheinung, der keinerlei Gesetzmäßigkeit zugrunde liegt. Abgesehen hiervon kann jedoch die Virulenz einer dauernden Änderung im einen oder dem anderen Sinne unterliegen. So glaubt Velich bei seinen Rattenimpfungen im Laufe der Zeit ein schlechteres Angehen und langsameres Wachstum beobachtet zu haben. Dieselbe Wahrnehmung machte Morau. Loeb führt das allmähliche Aussterben eines seiner Sarkomstämme auf eine immer mehr zunehmende Infektion zurück. Nach den Erfahrungen Ehrlichs, mit denen sich zum Teil auch diejenigen Loebs bei einem Rattensarkom und einem transplantablen Speicheldrüsentumor der Maus decken, tritt gewöhnlich, wenn auch nicht immer, das umgekehrte ein. Die Resultate bessern sich allmählich, so daß nicht selten eine maximale Virulenz, also ein Angehen in 100 % der Impfungen erzielt wird. Notwendig für diesen Erfolg ist jedoch eine strikte Verfolgung des Prinzips, unter möglichst vielen Tumoren die am besten wachsenden weiterzuimpfen, also gewissermaßen eine künstliche Auslese zu treffen. Die auf diese Weise zu erzielende Steigerung der Wuchskraft dokumentiert sich nicht nur in einer stetigen Zunahme der Impfausbeute, sondern auch in einem schnelleren Wachstum der einzelnen Geschwulst selbst, die häufig schon in wenigen Wochen die Größe einer Pflaume erreicht und nicht selten innerhalb $1^1/_2$ bis 2 Monate Geschwülste bildet, deren Gewicht dem der Maus mindestens gleich kommt. Diese Steigerung der Virulenz konnte allerdings nicht bei allen Stämmen erzielt werden. Sie blieb fast gänzlich aus bei demjenigen Stamme, der sich von dem Spontantumor einer grauen Maus ableitet und vorzugsweise auf grauen Mäusen weitergezüchtet wird. Die Wuchskraft dieses Tumors ist eine so geringe, daß erst in $^1/_2$ bis $^3/_4$ Jahren Tumoren von der Größe einer Kirsche entstehen. Diese Differenz des Wachstumstempos drückt sich auch im histologischen Bilde aus, indem die langsam wachsenden Karzinome mehr den papillären, die schnell wachsenden dagegen den alveolären Typus darbieten.

Die maximale Steigerung der Proliferationsenergie ist nicht nur an sich ein interessantes biologisches Phänomen, sondern auch die notwendige Vorbedingung für ein erfolgreiches experimentelles Arbeiten. Denn wie der Bakteriologe, um mich des von Ehrlich gebrauchten Vergleiches zu bedienen, diejenigen Bakterienstämme zum Arbeiten bevorzugen wird, die jedes Tier töten, so werden auch die Chancen eines experimentellen Erfolges bei denjenigen Tumorstämmen am besten sein, die eine maximale Impfausbeute ergeben.

Eine ähnliche Steigerung der Virulenz konnte Ehrlich bei der Generationen hindurch fortgesetzten Züchtung einer gänzlich anderen Geschwulstart, nämlich eines transplantablen Chondroms konstatieren,

dessen ausgezeichnete Übertragbarkeit von besonders großem theoretischem Interesse ist (s. Fig. 1). Da dieser Tumor von Anfang an eine Impfausbeute von 90 bis 100% ergab, so machte sich die Virulenzsteigerung lediglich in einer außerordentlichen, Wachstumsbeschleunigung bemerkbar, der histologisch ein beträchtlicher stellenweise an ein Reinsarkom erinnernder Zellreichtum entsprach. Wiederholt wurden in den späteren Generationen dieses Stammes Tumoren von einem Umfange beobachtet, der dem der schnellstwachsenden Karzinome nicht nachstand. Dieses Resultat wurde jedoch nur bei den subkutan geimpften Geschwülsten erreicht, da die intraperitoneale Impfung stets nur zur Bildung hirsekorn- bis höchstens linsengroßer, gänzlich frei in der Bauchhöhle liegender, den Corpora oryzoidea des Menschen ähnelnder Körperchen führte.

Im allgemeinen zeigt ein bestimmter Geschwulststamm bei den durch viele Generationen fortgesetzten Impfungen keine wesentlichen Änderungen der histologischen Struktur, so daß also ein ursprünglich papilläres Karzinom auch in den späteren Generationen papillär, ein alveoläres auch weiterhin alveolär bleibt. Nach den in der Literatur vorliegenden Daten scheint z. B. der Jensensche Stamm seinen ursprünglich alveolären Charakter vollkommen bewahrt zu haben. Andererseits erleidet diese Regel doch mannigfache Ausnahmen. Schon Loeb berichtet, daß er zweimal bei der Transplantation eines Rundzellensarkoms eine Änderung des Zellcharakters auftreten sah, indem größere endothelartige Zellen mit mehreren Kernen zur Beobachtung kamen, die, was besonders wichtig ist, in einem Falle Übergänge zu Rundzellen aufwiesen. Sodann konnte Apolant[69] konstatieren, daß in den Karzinomstämmen geringe Typenvariationen häufig sind. Bald tritt der alveoläre Typus rein hervor, bald zeigen sich Ansätze zu mehr spaltenförmigem und selbst papillärem Wachstum. Diese Differenzen hängen im wesentlichen von dem Wachstumstempo ab, da es als ein fast durchgehendes Gesetz bei den Mäusekarzinomen betrachtet werden kann, daß die langsam wachsenden Geschwülste mehr den papillären, die schnellwuchernden dagegen den alveolären Typus aufweisen.

Fig. 1.

Von wesentlich größerer Bedeutung als diese sich doch immerhin in sehr engen Grenzen haltenden Variationen ist die allmähliche Entstehung eines Sarkoms bei fortgesetzten Karzinomimpfungen. Das große Interesse, das dieser Vorgang an sich darbietet, erhöht sich durch den Umstand, daß er von Ehrlich & Apolant in drei Fällen, sowie ganz unabhängig von Loeb[70] laut einer erst in jüngster Zeit erfolgten Publikation in einem Falle beobachtet wurde. Jeder derselben weist seine Besonderheiten auf. Den Ehrlich-Apolantschen ist gemeinsam,

daß die Krebstransplantationen eine geraume, zwischen 9 Monaten und $2^1/_2$ Jahren schwankende Zeit fortgesetzt werden mußten, bis das Sarkom manifest geworden war, und daß die Karzinome vor dem Auftreten des Sarkoms ein rapides, zu Riesentumoren führendes Wachstum zeigten. Andererseits boten die drei Fälle, sowohl im Verlauf wie in dem schließlichen Resultat Differenzen dar.

In dem ersten trat eine deutlich sarkomatöse Umwandlung des Krebsstromas bei der zehnten Impfgeneration eines Karzinoms auf,

Fig. 2.

das ursprünglich einen gemischt alveolär-papillären Charakter hatte, später aber rein alveolär wurde. In ungefähr vier Generationen reinigte sich die Geschwulst vollkommen vom Karzinom und bot nunmehr das Bild eines Spindelzellensarkoms (Fig. 2), an dem sich seither trotz Fortzüchtung durch über 50 Generationen nichts mehr geändert hat. Die zweite Sarkomentwicklung wurde in einem Stamme beobachtet, der sich aus einer Mischung von vier verschiedenen, bis zur 19., 21., 23. und 33. Generation fortgezüchteten Tumoren herleitete. Hier traten die ersten Zeichen einer Sarkomentwicklung etwa in der zehnten

Generation nach der Mischung auf. Die völlige Reinigung vom Karzinom erfolgte jedoch erst sehr spät, da der Tumor 20 Generationen hindurch in stets gleicher Weise das Bild einer Mischgeschwulst (Fig. 3) darbot. Die Form der Sarkomzellen war nicht wie im vorhergehenden Falle rein spindelig, sondern mehr polymorph und näherte sich dem Rundzellentypus. Der gleiche histologische Charakter wurde bei dem dritten Sarkom angetroffen, das sich zwar spät, aber ungemein schnell entwickelte, so daß nur in einer, der 68. Generation, das Stadium des Mischtumors deutlich zur Erscheinung kam. Der Loebsche Fall weicht

Fig. 3.

von den erwähnten insofern ab, als hier schon in der ersten Impfgeneration eines sich angeblich aus der Speicheldrüse einer Maus herleitenden Karzinoms eine starke Sarkomwucherung zu konstatieren war.

Die nächstliegende Erklärung, daß das sekundär aufgetretene Sarkom auf einen schon in der Primärgeschwulst vorhandenen Keim zurückzuführen wäre, der Ausgangstumor also schon eine Mischgeschwulst darstellte, wurde zwar von v. Hansemann[71] und Schlagenhauffer[72] als wahrscheinlich angenommen, konnte jedoch von Ehrlich & Apolant auf Grund eines eingehenden Studiums ihres außerordentlich großen Materials positiv zurückgewiesen werden. Auch von anderer Seite ist niemals ein Mischtumor bei der Maus beschrieben worden.

Speziell hat sich MICHAELIS in einer privaten Mitteilung an APOLANT mit großer Entschiedenheit dahin ausgesprochen, daß nach seinen Erfahrungen Mischgeschwülste bei Mäusen bisher nicht beobachtet worden sind, und die dahingehenden Annahmen den Eindruck einer zur Erklärung der EHRLICH-APOLANTschen Befunde a posteriori gemachten Konstruktion erwecken. Auch LOEB weist diese Erklärung für seinen Fall, trotzdem hier die Sarkomentwicklung so außerordentlich früh aufgetreten ist, ausdrücklich zurück.

Unvereinbar mit der Annahme einer primären Mischgeschwulst sind auch die biologischen Erfahrungen, da es ganz unverständlich wäre, daß ein Sarkom, welches, wie in dem einen der beobachteten Fälle, 68 Generationen gleichsam latent blieb, plötzlich so rapide zu wuchern beginnt, daß schon nach einer einzigen weiteren Generation der Karzinomanteil fast vollkommen eliminiert ist.

Die Annahme, daß es sich bei dem ungemein interessanten Phänomen um ein infektiöses Granulom handelt, weisen EHRLICH & APOLANT ebenfalls mit Entschiedenheit zurück. Gegen diese Anschauung spricht nicht nur die in dem einen Falle besonders deutliche spindelige Zellform sowie die mit einem Granulom unvereinbare rapide Wachstumsenergie, sondern vor allem auch der Immunisierungserfolg, über den weiter unten berichtet werden wird. Da ferner ein direkter Übergang der Karzinom- in die Sarkomzellen auszuschließen ist, so bleibt nur die eine Erklärung übrig, daß sich die Sarkome aus dem Krebsstroma entwickelt haben. EHRLICH & APOLANT nehmen an, daß der erste Anstoß hierzu von einer chemischen Veränderung der Krebszellen gegeben wird, die nunmehr reizend auf das Stroma einwirken und dasselbe zu gesteigerter Proliferation veranlassen. Sie[73] ziehen ferner aus der Tatsache, daß nicht alle Tiere derselben Serie das gleiche Stadium der Sarkomentwicklung zeigen, den Wahrscheinlichkeitsschluß, daß die Bildung des Sarkoms zum Teil auch von Eigenschaften des geimpften Tieres abhängt, indem gewisse Mäuse auf bestimmte Reize mit einer stärkeren Proliferation mesodermaler Zellen antworten, ähnlich wie manche Individuen zur Keloidbildung neigen. Das veränderte Stroma geht bei den weiteren Transplantationen nicht mehr, wie es BASHFORD als Dogma für die gewöhnlichen Karzinomimpfungen hinstellt, zugrunde, sondern erleidet seinerseits, ebenso wie die Karzinomzellen selbst, eine beträchtliche Virulenzsteigerung, die zu einem vollständigen Überwuchern des Krebses führt. Die Tatsache, daß sich das Sarkom unter diesen Umständen ausnahmslos als der stärkere Teil erweist, deckt sich mit Beobachtungen von SCHMORL, v. HANSEMANN und LIPPMANN, die in einzelnen oder selbst allen Metastasen der den Typus des Carcinoma sarcomatodes repräsentierenden Mischgeschwülste eine durchweg sarkomatöse Struktur antrafen.

Auf eine höhere Vitalität der Sarkomzellen darf wohl auch aus den auf Anregung EHRLICHS unternommenen Versuchen HAALANDS[74] geschlossen werden, die die Möglichkeit zuzulassen scheinen, daß durch geeignete Erwärmung des Impfbreies eine schnellere Reinigung der Mischgeschwülste vom karzinomatösen Anteil herbeigeführt wird.

Die Zahl der am EHRLICHschen Institut beobachteten Sarkomentwicklungen ist eine relativ zu große, um die Möglichkeit auszuschließen, daß es sich bei diesem Prozeß um einen gesetzmäßigen Vorgang, wenigstens in denjenigen Geschwülsten handelt, in denen eine maximale Virulenzsteigerung erzielt worden ist. Solange man die Über-

tragbarkeit des Krebses nicht bewiesen hatte, war die Existenz eines malignen Tumors gänzlich an das Leben des die Geschwulst tragenden Individuums gebunden. Aus dem Nachweis der Impfbarkeit ergibt sich eine ähnliche Unabhängigkeit der Krebszellen von dem betreffenden Organismus, wie sie den Keimzellen des Körpers zukommt, die im Gegensatz zu den rein somatischen Zellen potentiell Unsterblichkeit besitzen. Es ist nun gewiß hochinteressant, daß diese Unsterblichkeit, die als potentiell vorhanden zunächst angenommen werden mußte, de facto gerade bei den virulentesten Karzinomen nicht zu bestehen braucht, so daß der Existenz eines transplantablen Karzinoms zeitliche Grenzen gesetzt sein können, die wir vollkommen zu übersehen vermögen. Die Lebensdauer schwankt bei den drei schließlich von Sarkom verdrängten Karzinomen zwischen 1 und 3 Jahren, wobei die spontane Entwicklung der Ausgangsgeschwülste nicht berücksichtigt ist. Die zeitliche Begrenzung ist also eine viel engere als die räumliche, welche letztere bei Ausführung aller überhaupt denkbaren Impfungen völlig jenseits unseres Vorstellungsvermögens liegt. Ob dem Wachstum des schließlich auftretenden Sarkoms ähnliche Grenzen gezogen sind, sei es durch spontane Abnahme der Virulenz oder, was sehr unwahrscheinlich ist, durch prinzipielle Änderung seiner Struktur, dafür liegen zurzeit irgendwelche Anhaltspunkte nicht vor.

Die Resultate variierter Transplantationsversuche.

Bei der Leichtigkeit, mit der sowohl Sarkome wie Karzinome auf Mäuse und Ratten zu transplantieren sind, lag es nahe, durch Modifikation der Impfung die Bedingungen schärfer zu präzisieren, unter denen die Übertragung erfolgreich ist. Derartige Versuche schienen um so gebotener zu sein, als sie nicht nur einen tieferen Einblick in die Lebensfähigkeit der Tumorzellen gewähren, sondern auch bis zu einem gewissen Grade die Lösung der Ätiologiefrage zu fördern imstande sind. Genauere Angaben über diese Punkte verdanken wir vor allem Jensen und Loeb.

Von besonderem Interesse ist zunächst der Einfluß der Temperatur. Jensen[64] berichtet hierüber bei seinem Karzinomstamm folgendes: Der ausgeschnittene Tumor hielt ein 24stündiges Verbleiben bei 37° nicht aus; dagegen zeigte er sich bei Zimmertemperatur bis zu 12 Tagen und bei 1—3° C sogar bis zu 18 Tagen transplantabel, Zahlen, aus denen sich, wie der Autor beifügt, ergibt, daß die Lebenszähigkeit der Tumorzellen etwas geringer ist, als diejenige normalen Epithels. Ferner bemerkt Jensen, daß eine 10 Minuten lange Einwirkung von —10° den Tumor nicht abtötet, wohl aber eine 30 Minuten lange. Selbst eine Temperatur von —18° wird 5 Minuten hindurch vertragen, während noch niedrigere Kältegrade stets abtötend wirken. Sehr viel empfindlicher als gegen die niedrigen Temperaturen sind die Karzinomzellen gegen die höheren. Eine 5 Minuten lange Einwirkung von 47° C tötet die Zellen mit Sicherheit ab, während der Tumor nach ebenso langer Einwirkung von 46° noch transplantabel ist. Im Anschluß hieran sei erwähnt, daß, wie Jensen fand, auch der Einfluß des Finsenlichtes auf die Geschwulstzellen ein ziemlich intensiver ist, indem bei einem 0,2 mm dicken Geschwulststück eine 1—2 Minuten lange Bestrahlung von zwei Seiten genügte, um die Zellen zum Ab-

sterben zu bringen. Allerdings ist diese Wirkung außerordentlich von der Dicke des betreffenden Stückes abhängig, da 1 mm dicke Tumorstücke selbst nach 1stündiger Bestrahlung noch erfolgreich überimpft werden konnten.

Die Angaben LOEBS[63] beim Rattensarkom stimmen im allgemeinen mit denen JENSENS überein. Ein 12 Stunden bei Zimmertemperatur im toten Tier verbliebener Tumor ging bei zwei von drei Impfungen an. Eine 5tägige Einwirkung von 3—4° tötet die Sarkomzellen nicht ab, während die Impfung nach 1 bis 28tägigem Aufenthalt bei 10° stets negativ verlief. Auch LOEB konstatierte eine erheblich deletärere Einwirkung höherer Temperaturen. 43—44° werden 40 Minuten lang vertragen, bei höheren Temperaturen erfolgt das Absterben der Zellen schon nach 30 Minuten. Auch in den Fällen, in denen es nicht zu direktem Absterben der Geschwulst kommt, macht sich der schädigende Einfluß dieser Temperaturen darin bemerkbar, daß die Tumoren später anzugehen scheinen und sich überhaupt langsamer entwickeln.

STICKER[52] gibt an, daß die Zellen seiner Hundesarkome durch einen 24stündigen Aufenthalt im gewöhnlichen Eisschrank in keiner Weise geschädigt wurden. Eine gleich lange Einwirkung von —14° schwächte sie in ihrer Vitalität, ohne sie abzutöten. Eine 30tägige Aufbewahrung bei —13° verhinderte die Transplantationsfähigkeit dagegen vollständig.

In allen diesen Angaben ist die Grenze der konservierenden Eigenschaften niederer Temperaturen für gewisse hochvirulente Tumoren sicher nicht erreicht, da EHRLICH wiederholt das Wachstum von Geschwülsten beobachtet hat, die 48 Stunden bei 25—30° unter Null sich befunden haben. Ja es gelang ihm sogar, allerdings nur einmal unter 60 Impfungen, mit einem Karzinom, das volle 2 Jahre bei 8—12° unter Null aufbewahrt war, einen Tumor zu erzielen. Da in diesem Falle weder beim Einfrieren noch beim Auftauen irgendwelche Vorsichtsmaßregeln ergriffen wurden, so muß es zweifelhaft bleiben, ob selbst hiermit schon die Grenze der Konservierungsmöglichkeit erreicht ist.

Der schädigende Einfluß höherer Temperaturen kann sich aber auch, wie HAALAND[74] gezeigt hat, in einer Veränderung der Zellform dokumentieren, indem bei Sarkomen die Bildung von Tumorriesenzellen unter diesen Umständen in überraschender Zahl angetroffen wird.

Eine zweite Versuchsreihe suchte direkt die Frage zu entscheiden, ob der Erfolg der Transplantation an die Intaktheit der Zellen gebunden ist. Übereinstimmend wird diese Frage von JENSEN & LOEB in absolut positivem Sinne beantwortet. Ein feines Zerreiben des Tumors mit Kieselguhr, oder einfaches Zerquetschen im Mörser mit folgender Filtration durch feine Gaze genügte, um die Verimpfbarkeit fast gänzlich aufzuheben. Vollends negativ verlief die Impfung nach Filtration durch ein Berkefeldfilter. Auch STICKER beobachtete bei den Hundesarkomen, daß mechanische Verreibung der Tumormasse mit Seesand, sowie Filtration durch Kieselguhrfilter oder Porzellankerzen die Transplantationsmöglichkeit aufhob.

Eine sehr schwere, die Übertragung ausschließende Zellschädigung stellt die Eintrocknung dar, selbst wenn dieselbe nur unvollkommen an der Luft stattfindet.

Endlich seien noch kurz die in der angewandten Technik allerdings wohl nicht ganz einwandfreien Versuche mit einer chemischen Beeinflussung der Tumorzellen erwähnt. So konstatierte JENSEN, daß

ein 5 Minuten langer Kontakt mit einer $^1/_4$proz. Karbollösung abtötend wirkt, mit einer $^1/_8$proz. dagegen nicht. Kaliumcyanid hat nach Loeb in einer Verdünnung von 1 : 700 bis 1 : 1000 der Normallösung einen entschieden hemmenden Einfluß auf das Geschwulstwachstum. Eine 17—24stündige Konservierung in Glyzerin wirkt nicht absolut tötend.

Die Frage nach der Ätiologie der Mäuse- und Rattentumoren kann auf Grund der bisher experimentell gewonnenen Daten exakt nicht beantwortet werden. Speziell zwingt uns kein Moment zu der Annahme eines parasitären Ursprunges. Vereinzelt wird zwar der Standpunkt eingenommen, daß die Transplantierbarkeit einer Geschwulst an sich schon ein Beweis für ihre Infektiosität im strengeren Sinne ist; bezeichnenderweise wird diese Auffassung aber gerade von denjenigen Autoren, die wie Hanau, Loeb, Jensen und Ehrlich besonders exakte und reiche Erfahrungen gesammelt haben, keineswegs geteilt. Ja wir verfügen über eine Anzahl positiver Tatsachen, die eine parasitäre Ätiologie mehr als zweifelhaft erscheinen lassen. Hier ist zunächst der negative Verlauf aller Impfungen zu erwähnen, die mit nicht intaktem Zellenmaterial vorgenommen wurden. Allerdings berichtet Haaland[45] über einen Fall, bei dem sich 5 Wochen nach Injektion eines Tumorfiltrats in die laktierende Mamma einer Maus ein typisches Adenokarzinom entwickelt hatte. So lange diese Beobachtung jedoch isoliert dasteht, kann sie als stringenter Beweis nicht angesehen werden. Ferner sprechen vor allem die Erfahrungen Ehrlichs bei dem transplantablen Chondrom gegen ein organisiertes Virus. Es ist, wie dieser Forscher mit Recht betont, für unser ganzes pathologisches Denken außerordentlich schwierig, die exzessive Wucherung eines Gewebes vom Typus des Knorpels auf einen Parasiten zurückzuführen. Läßt man diesen aber wiederum für das transplantable Chondrom fallen, so gibt man damit bei der maximalen Virulenz dieser Geschwulst zu, daß zur Erklärung des unbegrenzten Wachstums die Annahme eines Parasiten nicht notwendig ist. Freilich darf nicht verschwiegen werden, daß namentlich von Borrel und Haaland auf die wiederholt gemachte Beobachtung Gewicht gelegt wird, daß Tiere desselben Käfigs auffallend häufig an gleichartigen Geschwülsten erkranken. Indessen ist auch diese Frage noch viel zu wenig geklärt, um zur Entscheidung der Geschwulstätiologie verwertet werden zu können.

Die atreptische Immunität.

Wir hatten in einem früheren Abschnitt gesehen, daß eine einwandfreie Beobachtung über erfolgreiche Tumortransplantationen auf artfremde Tiere nicht vorliegt. Die Geschwülste unterliegen in dieser Beziehung mithin denselben Gesetzen wie die normalen Körpergewebe. Auffallenderweise ist man jedoch vor Ehrlich niemals der Frage ernstlich näher getreten, worauf diese Immunität eigentlich beruht. Für normale Gewebe hat allerdings Ribbert[76] schon den Nachweis geführt, daß Hautstückchen des Menschen und Meerschweinchens in subkutane Taschen des Kaninchenohres gebracht, nicht ohne weiteres zugrunde gehen, sondern zunächst einige Tage hindurch eine Proliferation des Epithels zeigen.

Während das Wachstum normalen Gewebes unter diesen Verhältnissen nur histologisch zu ermitteln ist, tritt es, wie Ehrlich gezeigt

hat, bei hochvirulenten Tumoren schon makroskopisch deutlich in die Erscheinung und gestattet so eine wesentlich tiefere Analyse des Prozesses. Impft man einen virulenten Mäusetumor auf die Ratte, so

Impfung auf die Maus.

Fig. 4. Impfung auf die Ratte.

beobachtet man in den ersten Tagen ein Wachstum, dessen Intensität hinter der bei einer Mäuseimpfung nicht im geringsten zurücksteht. Es bildet sich ein außerordentlich dicker Tumormantel, der die Reste des nekrotischen Impfbreies umschließt. Am intensivsten wächst das

Sarkom auf der Ratte, etwas weniger, obgleich deutlich genug, das Karzinom, ja sogar Mischungen beider erzeugen eine typische Mischgeschwulst, die, wie aus den nebenstehenden, der Ehrlichschen Arbeit entnommenen Abbildungen (Fig. 4) hervorgeht, sich von der auf der Maus erzeugten in nichts unterscheidet. Erst vom 6. bis 8. Tage ab, nachdem der Tumor inzwischen etwa die Größe einer Mandel erreicht hat, bildet er sich langsam zurück und ist nach weiteren 8—14 Tagen spurlos verschwunden.

Einen tieferen Einblick in die hier obwaltenden Verhältnisse gewährte der folgende Versuch. Impfte Ehrlich den Rattentumor auf der Höhe seiner Entwicklung auf eine zweite Ratte, so ging er hier überhaupt nicht an, während bei Rückimpfung auf die Maus keinerlei Abschwächung des Wachstums zu erkennen war. Diese Zickzackimpfungen Maus-Ratte-Maus-Ratte konnten beliebig lange fortgesetzt werden, ohne daß eine Abnahme der Wuchskraft zu beobachten war.

Mit der Ermittlung dieser Tatsachen hat Ehrlich zunächst den Beweis geliefert, daß die natürliche Immunität der Ratte nicht auf Antikörpern beruhen kann, die schon unter normalen Verhältnissen im Rattenorganismus vorhanden sind, da dieser Annahme das anfänglich erhebliche Wachstum widersprechen würde. Ebenso weist Ehrlich eine aktiv erworbene Immunität der Ratte zurück, die schwer vereinbar wäre mit dem ungehinderten Weiterwuchern der Tumorzellen bei Rückimpfung auf die Maus. Auch bleibt es im hohen Grade zweifelhaft, ob bei der Art des Geschwulstwachstums, das unter Nekrotisierung der zentralen Partien peripherwärts ungehindert bis zu dem skizzierten Höhepunkt vor sich geht, innerhalb dieser Zeit eine irgendwie in Betracht kommende Zellresorption stattfindet. Die Immuntiät beruht vielmehr darauf, daß der Ratte ein ganz bestimmter, nur im Mäuseorganismus vorhandener Stoff X fehlt, der für das Wachstum der Tumorzellen unentbehrlich ist. Im Gegensatze zu Ribbert, der das Sistieren der Zollproliferation im artfremden Tiere damit erklärt, daß die übertragenen Zellen nicht imstande sind, die ihnen vom Wirtsorganismus gelieferten Nährsubstanzen außer Wasser und Sauerstoff zu assimilieren, läßt Ehrlich eine sehr weitgehende Nährstoffassimilation zu, da ohne dieselbe das tumorartige Wachstum in den ersten 8 Tagen nicht zu erklären ist. Von dem spezifischen Stoff X ist offenbar nur eine minimale Menge für die Proliferation der Zellen erforderlich, so daß die bei der Impfung mitübertragene Quantität zunächst genügt. Erst wenn dieselbe aufgebraucht ist, bedarf es einer erneuten Zufuhr, um das Weiterwuchern zu ermöglichen. Ehrlich hat dieser auf dem Fehlen eines bestimmten Nährstoffes beruhenden Immunität den Namen der atreptischen verliehen.

In einer etwas anderen Form wurde diese atreptische Immunität auch bei der Maus beobachtet, indem gewöhnlich bei Tieren, die mit einem gutwachsenden Tumor erfolgreich vorgeimpft sind, eine Nachimpfung selbst mit hochvirulentem Material negativ verläuft. Ehrlich erklärt dies in folgender Weise: Der gut vaskularisierte, schnellwachsende Tumor reißt von dem im Blute vorhandenen, vermutlich nicht sehr großen Quantum des Stoffes X soviel an sich, daß für die unter sehr viel ungünstigeren Ernährungsbedingungen befindlichen sekundär geimpften Zellen keine genügende Menge übrig bleibt, um ein Weiterwachsen zu ermöglichen. So erklärt sich auch relativ einfach die zunächst sehr paradox erscheinende Tatsache, daß die enorm

wuchernden Mäusetumoren so außerordentlich selten makroskopisch sichtbare Metastasen aufweisen. Die mit dem Blutstrom verschleppten Zellen befinden sich, wie auch LUBARSCH und LENGEMANN erwähnen, unter besonders ungünstigen Ernährungsbedingungen, so daß für sie keine wesentlich größeren Chancen bestehen, den betreffenden Stoff X an sich zu reißen, als für die subkutan verimpften.

Ungemein interessant ist die Tatsache, daß es für das Zustandekommen dieser letzteren Form der atreptischen Immunität gleichgültig ist, ob die Vor- und Nachimpfung mit demselben oder mit verschiedenen Tumoren erfolgt. Denn auch ein bestehendes Sarkom schützt ebenso gegen eine spätere Karzinomimpfung, wie umgekehrt ein Karzinom gegen eine spätere Sarkomimpfung. Dies deutet nach EHRLICH darauf hin, »daß der Rezeptorenapparat der Karzinom- und Sarkomzellen in bezug auf die Mehrheit der offenbar hochorganisierten, dem Tumorwachstum dienenden Nährsubstanzen eine weitgehende Übereinstimmung zeigt«.

Die letztere Form der Immunität im Mäuseorganismus ist jedoch nur bei den schnellwachsenden Tumoren ausgesprochen, weniger oder gar nicht dagegen bei den langsam wachsenden. Demgemäß konnte EHRLICH mit Leichtigkeit durch mehrfache Impfungen multiple Chondrome an demselben Tier erzeugen. Dieses abweichende Verhalten des Chondroms ist aber gerade ein Beweis für die Richtigkeit der EHRLICHschen Anschauung, da es ohne weiteres einleuchtet, daß bei einem langsam wachsenden Tumor stets genügende Mengen des Stoffes X im Blute vorhanden sein müssen, um das Angehen sekundärer Impfungen zu garantieren.

VELICH[62] sowohl wie LOEB[63] haben beim Rattensarkom diese Form der Immunität nicht beobachtet, da sie eine erneute Inokulation auf Tiere, in denen bereits ein Tumor wuchs, erfolgreich ausführen konnten. Möglicherweise hängt auch hier das abweichende Verhalten mit einer geringeren Wuchsenergie zusammen.

In einem innigen Zusammenhange zu den Überlegungen, welche EHRLICH zur Aufstellung des Atrepsiebegriffes führte, stehen weitere Versuche, die zwar nicht die letzte Ursache der spontanen Geschwulstbildung aufdecken, wohl aber die Bedingungen ihres Zustandekommens schärfer präzisieren lassen. EHRLICH geht in Übereinstimmuug mit ALBRECHT von der Voraussetzung aus, daß eine Geschwulst nur aus solchen Zellen entstehen kann, deren Rezeptoren eine höhere Avidität zu den Nährstoffen besitzen als die Körperzellen. Da nun die meisten spontan entstandenen Mäusetumoren, besonders die hämorrhagischen, nicht auf andere Tiere verimpfbar sind, so kann die Avidität ihrer Zellen gegenüber den Zellen des Durchschnittsorganismus nach EHRLICH keine gesteigerte sein. Demgemäß beruht die spontane Entstehung dieser Tumoren nicht auf einer Aviditätssteigerung der Geschwulstzellen, sondern auf einer Aviditätsverminderung der Körperzellen. Hiermit wäre also zum erstenmal eine experimentelle Stütze für die von jeher angenommene Bedeutung des konstitutionellen Elementes bei der Geschwulstbildung erbracht, und zugleich das Verständnis für eine Reihe von Tatsachen erleichtert, wie die Heredität, sowie das gehäufte Auftreten des Karzinoms bzw. die Umwandlung benigner Tumoren in maligne im höheren Lebensalter. Auch die COHNHEIMsche Theorie erhält hierdurch eine gewisse Stütze. Mit der allgemeinen Schwächung des alternden Organismus schwindet eben dasjenige Moment, welches

Dezennien hindurch das potentiell vorhandene schrankenlose Wachstum versprengter embryonaler Keime verhindert hat. Eine positive Aufdeckung der eigentlichen Geschwulstätiologie wird mit dieser Überlegung natürlich nicht gegeben, da es nach wie vor dunkel bleibt, warum bestimmte, eben zum Tumor auswachsende Zellen von der allgemeinen Aviditätsschwächung nicht ergriffen werden. Nur die Bedingungen der Tumorgenese werden in einer, das Verständnis dieses Vorganges ungemein fördernden Weise präzisiert.

Die Immunisierungsversuche.

Der Ausbau der modernen Immunitätslehre hatte sehr bald den Gedanken nahegelegt, auf dem Wege der Zellimmunisierung eine wirksame Bekämpfung der malignen Tumoren zu versuchen. Die ersten in dieser Richtung angestellten Experimente stammen von Richet & Héricourt[77], die das Filtrat eines Osteosarkoms vom Menschen einem Esel und zwei Hunden injizierten und mit dem nach 5, 7 und 14 Tagen hergestellten Serum dieser Tiere ein Fibrosarkom der Rippen, sowie einen in der Diagnose nicht ganz klaren Magentumor angeblich erfolgreich behandelten. Allerdings bemerken die Autoren selbst, keine vollkommene Heilung, sondern nur eine erhebliche Besserung der subjektiven und objektiven Symptome erzielt zu haben. Ähnlich lauten die Angaben Gibiers[78], der ein am Halse sitzendes Karzinom, sowie einen wiederholt operierten Mammakrebs auf analoge Weise wesentlich gebessert haben will. Brunner[79] hat, wie ich der Arbeit Engels[80] entnehme, mit dem Serum eines Hammels und Hundes, denen in physiologischer Kochsalzlösung zerriebene und filtrierte Krebssubstanz injiziert worden war, nur eine Linderung der subjektiven Beschwerden, aber kein Zurückgehen der Geschwulst beobachtet. Tusini[81], dessen Arbeit mir ebenfalls nur aus Engels Referat bekannt ist, hat durch wiederholte Injektion von Tumorpreßsäften bei Kaninchen ein Serum hergestellt, das auf die Zellen des betreffenden Tumors zerstörend einwirkte. Sehr vorsichtig äußern sich Charcot[82] und Hoyton[83] über den Erfolg ihrer Seruminjektionen.

Von Leyden & Blumenthal[84] glauben einen gewissen Effekt der passiven sowohl wie aktiven Immunisierung bei Hunden und auch bei Menschen gesehen zu haben.

Engel[80] ging bei seinen therapeutischen Versuchen so vor, daß er mit dem Blutserum Karzinomatöser spezifische Antikörper im Kaninchenorganismus erzeugte und diese vermischt mit normalem Menschenserum dem Patienten wiederholt injizierte. Trotzdem jedes Immunserum in streng spezifischer Weise nur dem Kranken einverleibt wurde, mit dessen Serum es gewonnen war, konnte ein greifbarer Erfolg nicht konstatiert werden.

Löffler[85] machte bei einem inoperablen Mammakarzinom einen therapeutischen Versuch mit dem Serum eines Esels, der in besonderer Art vorbehandelt war. Bekanntlich hat L. den Nachweis geführt, daß getrocknetes Eiweiß sehr hohen Temperaturen ausgesetzt werden kann, ohne die Fähigkeit der Bildung spezifischer Antikörper zu verlieren. In der Tat konnte er durch Injektion derartig vorbehandelten Karzinommaterials ein Serum gewinnen, das mit einer 1proz. Verdünnung der Karzinomsole noch Präzipitinreaktion zeigte und bei der Patientin

eine lokale und allgemeine Reaktion hervorrief. Der letale Krankheitsverlauf wurde jedoch dadurch nicht aufgehalten.

Als VON DUNGERN[86] seinerzeit den wichtigen Nachweis erbrachte, daß es möglich ist, durch Kuhmilchinjektion ein Antiepithelserum zu erhalten, eröffnete sich die Aussicht, auf diesem Wege das Karzinom erfolgreich zu bekämpfen. Freilich ließ die Tatsache, daß die cytotoxischen Sera keine strenge Spezifität besitzen und beispielsweise ein Epithelimmunserum auch gegen rote Blutkörperchen gerichtet ist, den therapeutischen Wert dieses Vorgehens von vornherein zweifelhaft erscheinen, doch hoffte VON DUNGERN anfangs, diese Schwierigkeit durch lokale Anwendung des Serums zum Teil überwinden zu können, da er aus dem Intaktbleiben der Erythrocyten in einem Epithelzellen enthaltenden Epithelimmunserum den Schluß zog, daß auf diese Weise durch die höhere Avidität des Epithelimmunserums zu den Karzinomzellen die schädlichen Wirkungen möglicherweise umgangen werden können. Die Versuche führten jedoch zu keinem Resultat, da es VON DUNGERN nicht gelang, ein dem Kuhmilchimmunserum entsprechendes Menschenmilchimmunserum herzustellen.

Der Wunsch, durch direktes Lossteuern auf das hohe Ziel die Heilung des menschlichen Karzinoms herbeizuführen, ist gewiß begreiflich, andererseits darf jedoch nicht verkannt werden, daß es sich hier um ein Problem handelt, das ohne eine genügende Klärung der in Betracht kommenden Vorfragen durch den Tierversuch kaum gelöst werden dürfte. Folgerichtig konnte das Gebiet erst dann in aussichtsvoller Weise bearbeitet werden, als vornehmlich durch JENSEN der Beweis geliefert wurde, daß es bei der relativ leichten Übertragbarkeit der Mäusekarzinome gelingt, ein für die experimentelle Forschung geeignetes Material zu gewinnen. Es wird das dauernde Verdienst JENSENS bleiben, als erster die Karzinomimmunisierungsfragen in größerem Stil experimentell in Angriff genommen zu haben. Er hat zwar seine Versuche zu einer Zeit abgebrochen, zu der er noch nach keiner Richtung hin ein entscheidendes Resultat erhalten hatte, aber die Bahn war gebrochen, auf der allein ein entscheidender Fortschritt zu erwarten ist.

JENSEN legte sich zunächst die Frage vor, worauf es beruhen könne, daß etwa 50 % seiner Impfungen erfolglos blieben. Auf die mit derartigen Übertragungen stets verbundenen Zufälligkeiten, wie Infektion usw., den konstanten Ausfall allein zu beziehen, schien ihm nicht wahrscheinlich. Er glaubte vielmehr zur Erklärung dieser Erscheinung eine natürliche Immunität annehmen zu müssen, die vermutlich gegenüber verschiedenartigen Tumoren in verschieden hohem Grade besteht und gegenüber seinem Stamme bei etwa 50 % der Mäuse vorhanden ist. Bestärkt wurde er in dieser Annahme durch die ebenfalls zuerst von ihm ermittelte Tatsache, daß erfolglos vorgeimpfte Tiere auch durch wiederholte Nachimpfung keinen Tumor akquirieren. Allerdings gibt er die Möglichkeit zu, daß dieses Verhalten auch mit einer aktiv erworbenen Immunität erklärt werden könnte. Übrigens hatte VELICH vor JENSEN das umgekehrte Verhältnis konstatiert, da es ihm gelang, ein Rattensarkom durch mehrfache Nachimpfung auf erfolglos vorgeimpfte Ratten zu übertragen.

JENSEN hat an Mäusen sowohl eine aktive wie passive Immunisierung versucht, letztere, indem er Kaninchen mit steigenden Mengen zerstoßener Krebsmassen vorbehandelte, und auf beide Weisen einen

Rückgang der Tumoren erzielt. Aus der vorsichtigen Form seiner Mitteilung geht jedoch hervor, daß er nur die Möglichkeit zuläßt, auf diesem Wege einen Erfolg zu erzielen, daß er jedoch keineswegs über konstante Resultate verfügte.

Es ist eine nicht seltene Erscheinung, daß sowohl spontan entstandene, als überimpfte Mäusetumoren, nachdem sie eine bestimmte Größe, etwa die einer Erbse erreicht haben, von selbst regressiv werden und im Laufe von Wochen vollkommen verschwinden. Gaylord, Clowes & Baeslack[87] geben nun an, daß das Serum derartiger, spontan geheilter Tiere imstande ist, kleine Tumoren zur Resorption und das Wachstum größerer zum vorübergehenden Stillstand zu bringen. Der Grad der Immunität schwankt nach ihren Angaben in weiten Grenzen. In den besten Fällen beobachteten sie nach Injektion von 0,2 ccm die Resorption von 1 bzw. 2 erbsengroßen Tumoren innerhalb 3 Tagen. Auch das Serum der Mäuse, die durch Injektion von Immunserum geheilt sind, besitzt nach ihnen aktiv immunisierende Eigenschaften. Um zu beweisen, daß dieser Heileffekt auf einem Immunkörper beruht, impften Clowes & Baeslack[88] spontan oder durch Seruminjektion geheilte Mäuse nach, und zwar stets erfolglos, wenn vorher ein wirklicher Tumor, nicht aber ein Pseudotumor in Gestalt eines entzündlichen Infiltrates zur Resorption gelangt war. Ferner mischten sie das Impfmaterial mit dem Serum geheilter Tiere und sahen unter diesen Verhältnissen bei 89 Impfungen in 12,3 % Tumoren entstehen, davon in 5,6 % große, und in 6,7 % kleine, während bei 133 Kontrollimpfungen eine Ausbeute von 31,6 % erzielt wurde, davon 24,8 % große, und 6,8 % kleine Tumoren. Einen weiteren Immunisierungserfolg glauben sie darin zu sehen, daß die Tumoren in der Immunreihe später entstanden, und daß nach 2 Monaten in diesen Reihen noch 70 % aller geimpften Tiere am Leben waren, in den gewöhnlichen Reihen dagegen nur 51,8 %.

Gänzlich negative Immunisierungsresultate hatte L. Michaelis bei Verwendung eines mit Chloroform abgetöteten Tumormaterials, da die folgende Karzinomimpfung bei den vorbehandelten Tieren genau so anging, wie bei den nichtvorbehandelten.

Einen von dem der früheren Forscher prinzipiell verschiedenen Immunisierungsweg schlug Ehrlich ein, indem er nach der in der Bakteriologie angewandten Methode der Impfung mit abgeschwächtem Virus verfuhr.

Die Bedingungen für ein derartiges Vorgehen sind bei den epithelialen Mäusetumoren besonders günstige, da die letzteren eine genetisch und strukturell zusammengehörige Gruppe bilden, deren einzelne Typen sich wesentlich durch den verschiedenen Grad der karzinomatösen Entartung und damit auch der Virulenz unterscheiden.

Wie oben bemerkt, ist die Verimpfbarkeit der Spontantumoren im allgemeinen eine außerordentlich geringe und speziell bei den rein adenomatös gebauten, sowie den hämorrhagischen fast gleich Null. Ehrlich konnte nun zeigen, daß eine an sich erfolglose Impfung mit einem avirulenten Material einen beträchtlichen Schutz gewährt gegen eine Nachimpfung mit hochvirulenten Tumoren. Schon eine einmalige Vorimpfung verleiht in ungefähr 50 bis über 90 % eine Immunität. Dieselbe kann jedoch durch wiederholte Vorimpfungen bedeutend gesteigert werden. Zum Teil muß das Ausbleiben einer Immunität im konkreten Falle vermutlich darauf bezogen werden, daß das für die

erste Impfung verwandte Material aus irgendwelchen Gründen, z. B. infolge einer zufälligen Infektion, frühzeitig demarkiert und nach außen abgestoßen wurde, noch ehe eine zur Bildung von Antikörpern hinreichende Menge resorbiert worden war. Die Immunität tritt schon nach 7—14 Tagen ein und hält Wochen und Monate hindurch an.

Auf diesem von EHRLICH eingeschlagenen Wege ist es also, eventuell durch mehrmalige Vorimpfung, in einem hohen Prozentsatz der Fälle möglich, eine Maus sicher gegen Karzinom zu immunisieren. Da die Chancen der aktiven Immunisierung ceteris paribus mit der Virulenz des zur Vorimpfung verwandten Materials steigen, so sind die Resultate bei denjenigen, von EHRLICH als »Nuller« bezeichneten Tieren am besten, bei denen die Impfung eines hochvirulenten Tumors negativ verlaufen ist. Nur ganz ausnahmsweise gelingt es noch, auf diese Tiere einen Tumor mit Erfolg zu übertragen.

Die Reichhaltigkeit des EHRLICHschen Geschwulstmaterials, das nicht nur eine Anzahl verschieden gebauter Karzinome, sondern auch strukturell differente Sarkome, sowie ein Chondrom umfaßt, gestattete des weiteren die Prüfung der besonders wichtigen Frage nach der Spezifität der Tumorimmunisierung. Hierbei ergab sich die fundamentale Tatsache, daß es für den Erfolg der Immunisierung gleichgültig ist, ob die Vorimpfung mit demselben oder einem anderen Karzinomstamm erfolgte als die Nachimpfung. Vor allem ist aber der Umstand bemerkenswert, daß auch die Vorimpfung mit Sarkom gegen Karzinom, sowie die Vorimpfung mit Karzinom gegen Sarkom schützt. Innerhalb dieses Rahmens besteht also eine Geschwulstpanimmunität, die nebenbei ein grelles Licht auf die innere Verwandtschaft der hier in Frage kommenden Geschwulsttypen wirft und die Auffassung der Sarkome als infektiöse Granulome direkt ausschließt. Denn eine Immunität gegen Epithelzellen kann nicht gleichzeitig auch gegen einen körperfremden Parasiten gerichtet sein, der erst sekundär das Auftreten eines infektiösen Granuloms bewirken würde. Gegen Chondrom ist nach den bisher vorliegenden Tatsachen die Immunität nur eine partielle, doch kann sie wahrscheinlich durch geeignete Vorbehandlung noch erheblich gesteigert werden. Immerhin zeigen die schon jetzt gewonnenen Resultate, daß in der Ätiologie eine prinzipielle Verschiedenheit zwischen Chondrom einerseits und Karzinom und Sarkom andererseits in dem Sinne, daß es sich bei dem ersteren um nichtparasitäre, bei den letzteren dagegen um parasitäre Geschwülste handelt, nicht bestehen kann.

Bei der Aufstellung des Begriffes der atreptischen Immunität war EHRLICH von der Voraussetzung ausgegangen, daß zwischen den normalen Körper- und Tumorzellen eine teilweise Übereinstimmung der haptophoren Gruppen besteht. Andererseits beweist die Möglichkeit der Antikörperbildung, daß diese Übereinstimmung nur eine partielle sein kann, da bei völliger Identität, wie aus den WILMSschen Embryonenimpfungen hervorgeht, durch Wiederholung der Impfungen die Resultate häufig gebessert werden. Aus den Wechselbeziehungen ferner, die sowohl hinsichtlich der Antikörperbildung als der atreptischen Immunität zwischen Karzinom und Sarkom bestehen, ergibt sich mit Sicherheit eine sehr weitgehende Übereinstimmung ihrer haptophoren Gruppen, so daß vielleicht, wie EHRLICH es darstellt, dieselbe Veränderung, die an einer Epithelzelle zum Karzinom führt, an einer Bindegewebszelle zum Sarkom überleitet.

So gewähren uns diese experimentellen Immunisierungsstudien einerseits einen tieferen Einblick in das Wesen und die biologischen Beziehungen der Tumoren, während sie uns andererseits eine aussichtsvolle Perspektive eröffnen zur Lösung praktisch eminent wichtiger Fragen.

Die parasitären Theorien.

Aus dem Altertum stammt die in das Mittelalter und die Neuzeit überkommene, dem naiven Empfinden am meisten entsprechende Vorstellung, daß speziell die bösartige Geschwulst, der Krebs schlechtweg, ein dem Körper fremdes, an ihm wie ein Parasit nagendes Gebilde darstellt. Durch den von JOHANNES MÜLLER erbrachten Nachweis der Übereinstimmung seiner zellularen Elemente mit denen des Körpers hat diese alte Auffassung eine dem modernen Denken angepaßte, durch den Siegeslauf der Bakteriologie wesentlich mitbestimmte Modifikation erhalten, dergestalt, daß die Ursache des Krebses vielfach in kleinsten Lebewesen gesucht wird, über deren Form und Klassifizierung bis zum heutigen Tage die weitgehendsten Meinungsverschiedenheiten bestehen.

Es kann nicht die Aufgabe einer, nur die experimentelle Geschwulsterforschung berücksichtigenden Betrachtung sein, auf die ungeheuer große Literatur einzugehen, die die parasitäre Ätiologie der malignen Geschwülste auf rein histologischem Wege zu ermitteln versucht. Wir beschränken uns vielmehr auf diejenigen Arbeiten, in denen der Versuch gemacht wurde, die fraglichen Parasiten zu kultivieren, bzw. durch ihre Überimpfung analoge Geschwülste zu erzeugen. Soweit mit diesen Versuchen auch Heilbestrebungen verbunden sind, werden dieselben sogleich im Anschluß an die betreffenden Theorien besprochen werden.

Über die erste bakteriologische Periode der parasitologischen Krebsforschung, die durch die bekannten Kulturversuche SCHEUERLENS inauguriert wurde, könnte ich mit Stillschweigen hinweggehen, wenn nicht in den letzten Jahren noch in DOYEN ein eifriger Vertreter dieser Richtung erstanden wäre. DOYEN[89] hat aus zahlreichen Tumoren heterogener Natur einen von ihm als Micrococcus neofomans bezeichneten Diplococcus gezüchtet, der eine gewisse Pathogenität auch für Tiere besitzt. Trotzdem es ihm gelungen ist, mit virulenten Kulturen desselben bei einer Hündin Lipome, sowie bei Meerschweinchen epitheliale Wucherungen in Mamma und Leber zu erzeugen, geht er nicht so weit zu behaupten, daß die Tierkarzinome ohne weiteres mit denen des Menschen zu identfizieren sind. Der Autor hat seine Anschauungen auch therapeutisch zu verwerten gesucht, indem er die durch salzsaures Chinin und Kakodyl abgeschwächten Toxine seiner Kulturen zu kurativen Zwecken verwandte. In geeigneten Fällen will er nach der bei Karzinomatösen der Injektion folgenden Reaktion eine günstige Beeinflussung und selbst Heilung der Krankheit wahrgenommen haben. Die Tatsache, daß der von DOYEN beschriebene und gezüchtete Micrococcus sich häufig in malignen Geschwülsten findet, soll keineswegs bestritten werden. Auch ist es theoretisch denkbar, daß ein gegen ihn gerichtetes Immunisierungsverfahren eine vorübergehende günstige Reaktion bewirkt. Der Autor geht jedoch zu weit, wenn er hieraus den Schluß zieht, daß der Coccus der wahre Erreger des Krebses ist. Auch lauten die Berichte über den Wert des DOYENschen Verfahrens, dessen Prüfung

auf dem französischen Chirurgenkongreß 1904 einer besonderen Kommission übertragen wurde, wenig ermutigend.

Die bakteriologische Ära der Krebsforschung wurde sehr bald von der der Protozoenätiologie abgelöst. Die überwiegende Mehrzahl der hierher gehörigen Arbeiten entzieht sich unserer Besprechung, da mit wenigen Ausnahmen die Begründung dieser Theorie auf rein histologischem Wege versucht wurde. Bei dem eigentümlichen Wege jedoch, den diese Forschung namentlich durch das Einbeziehen gewisser Pflanzenkrankheiten im Laufe der Zeit eingeschlagen hat, ist auch das Experiment wiederholt herangezogen worden.

Über die Klassifikation der als Protozoen angesprochenen Gebilde herrscht allerdings nichts weniger als Übereinstimmung.

Sjöbring[90] vertritt den Standpunkt, daß es sich um Rhizopoden handelt. Er hat dieselben auf besonders hergestellten Nährböden (Peptongelatine mit Zusatz von 1,5% konzentrierter wäßriger Lösung von Kaliseife aus Fett von Homo bereitet und 1% Rohr- und Traubenzucker) gezüchtet, und gibt eine genaue Schilderung dieser nur im frischen Zustande der Untersuchung zugänglichen Organismen. Er berichtet des weiteren über gelungene Impfungen auf Mäuse, bei denen er ein regelrechtes Zylinderzellkarzinom, eine mit atypisch gewucherten Epithelien ausgekleidete Cyste, ein von der Epididymis ausgegangenes multilokuläres Kolloidkystom, sowie ein Talgdrüsenadenom entstehen sah. Die Angaben Sjöbrings sind besonders von Israel[91] eingehend geprüft und als unhaltbar zurückgewiesen worden.

Die histologische Ähnlichkeit der sogenannten Plimmerschen Körperchen bezugsweise der mit ihnen wohl identischen v. Leydenschen Vogelaugen mit der Plasmodiophora brassicae, dem Parasiten des Kohlkropfes, gab mehrfach die Veranlassung zu Impfungen mit diesem Parasiten und verschiedenen Chytridiaceen. Während Behla[92] mit seinen wenig klar geschilderten Impfversuchen positive Resultate erzielt zu haben glaubt, die ihn sogar zu dem Ausspruch verleiten: »Ich halte demnach beim Krebs experimentell den Beweis für erbracht, daß es ein Parasit ist, und was es für ein Parasit ist. Der Krebserreger ist in seinem Entwicklungsgange eine Chytridiacee, — ein Pflanzenparasit«, gibt Podwyssotzki[93] an, durch Transplantation von Kohlhernienstückchen nur mesodermale Geschwülste erzielt zu haben. In denselben waren zwar Plasmodiophorasporen und Kernproliferation nachweisbar, doch erreichten die Neubildungen beim Kaninchen schon nach 20—25 Tagen ihre maximale Größe, um unter Käsebildung allmählich resorbiert zu werden.

Absolut negativ verliefen dagegen die ausgedehnten und sehr sorgfältigen Versuche Löwenthals[94] mit Plasmodiophora brassicae, Synchytrium taraxaci, Synchytrium anemones, Olpidium Dicksonii und Zygorhizidium Willei.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, in Kürze auch auf die Schüllerschen[95] Versuche hinzuweisen, da dieser Autor trotz der Versicherung der konsultierten botanischen und zoologischen Autoritäten, daß es sich bei den von ihm demonstrierten Gebilden nicht um Protozoen handelt, an der Tiernatur seiner Parasiten festhält. Sowohl aus Sarkom wie Karzinom stellte er seine Kulturen in der Weise dar, daß er Geschwulststücke unter aseptischen Kautelen und unter strenger Vermeidung der Abkühlung bei Körpertemperatur hielt. Er behauptet, mit derartigen Kulturen zu einer Zeit, in der die Tumorzellen selbst

zugrunde gegangen waren, krebsartige Gebilde besonders in den Nieren erzeugt zu haben. Seitdem Völcker[96] es mehr als wahrscheinlich gemacht hat, daß wenigstens ein Teil der Schüllerschen Parasiten Korkzellen sind, entzieht sich die ganze Theorie einer ernsthaften Kritik, wenn man auch ohne weiteres Mohr[97] zugeben kann, daß nicht alles, was Schüller in den Entwicklungsgang seines Parasiten einbezieht, mit einfachen Verunreinigungen zu erklären ist.

In einer sehr umfangreichen Monographie sucht Bosc[98] den histologischen und experimentellen Nachweis zu führen, daß Sporozoen als die Erreger der bösartigen Tumoren anzusehen sind. Er hat nicht nur die übrigens untereinander differenten Entwicklungszyklen seiner Parasiten in derselben Geschwulst verfolgen, sondern auch auf den verschiedensten Nährböden (Ascitesflüssigkeit, Pferdeserum, flüssige Medien, die Eiereiweiß und Kaninchen- oder Hundeblut mit Blutegelextrakt enthielten) Kulturen anlegen können. Eine Weiterzüchtung dieser Kulturen gelang ihm nicht. Trotz der angeblich positiven Übertragungen maligner Tumoren auf Tiere bildet seine Beweiskette insofern keinen geschlossenen Ring, als er nicht mit den von ihm kultivierten Sporozoen, sondern mit rein isolierten Formen (Coccidie oviforme, Klossia, Kystes du Lombric) Geschwülste erzeugte. Welcher Natur die letzteren waren, geht aus der Beschreibung Boscs nicht mit genügender Schärfe hervor. Sein Standpunkt wird am besten charakterisiert durch den Satz: »La structure de la tumeur n'a donc aucune valeur générale au point de vue pathogénique; le parasit et tout et son étude nous permet de comprendre le développement, sous son influence, des productions néoplasiques.«

Mit der Reserve hinsichtlich der Protozoennatur, die der Autor selbst bei der Klassifizierung seines Parasiten walten läßt, erwähne ich an dieser Stelle kurz die Untersuchungen Schmidts[99], die teils von ihm selbst, teils von Hosemann[100] und Profé[101] veröffentlicht worden sind. Das Besondere der Schmidtschen Anschauung besteht darin, daß er für seinen Parasiten einen zweiten Wirt annimmt, den er in einem aus malignen Tumoren in Reinkultur zu erhaltenden Schimmelpilz gefunden haben will. Der eigentliche Parasit macht also einen doppelten Entwicklungszyklus durch, den einen im Mukor des Schimmelpilzes, den anderen im tierischen Organismus. In der erstaunlich eingehenden Darstellung der überaus komplizierten Entwicklungsverhältnisse ist das Bestreben unverkennbar, die differenten Befunde zahlreicher Autoren zu einer allumfassenden Theorie zusammenzuschweißen. In diesem Mixtum compositum finden, allerdings anders gedeutet, die Blastomyceten Sanfelices und Leopolds ebenso ihren Platz, wie die encystierten Zellen Schüllers und der Micrococcus neoformans Doyens. Alle malignen Tumoren des Menschen und der Tiere beruhen auf demselben Parasiten. Dieser kann aus Mäusetumoren ebensogut gezüchtet werden, wie aus menschlichen Karzinomen. Mäusen injiziert, erzeugt er typische Geschwülste, die von v. Hansemann als Endotheliome diagnostiziert wurden. Eine greifbare immunisierende Wirkung hat Profé weder auf aktivem noch passivem Wege mit Schmidtschen Kulturen bei Mäusen erzielen können. Dagegen berichtet Schmidt selbst über günstige klinische Erfolge seiner »Kankroidin« genannten, aus den Kulturen gewonnenen Flüssigkeit, besonders auch über spezifische Reaktionen Karzinomatöser gegen dieselbe.

Den denkbar schärfsten Ausdruck haben die Anschauungen von der parasitären Natur des Karzinoms in der Theorie von ADAMKIEWICZ[102] gefunden. Unter völliger Ignorierung der gesichertsten Tatsachen der Geschwulstlehre proklamiert A. die Krebszellen selbst als körperfremde Parasiten, und zwar als Sarkolyten, die er für eine besondere Art der Coccidien hält. Die wesentlichste Stütze seiner Anschauung bildet das Experiment. ADAMKIEWICZ implantierte unter angeblich aseptischen Kautelen Stücke menschlichen Krebses in das Gehirn von Kaninchen und beobachtete, daß die Tiere im Verlaufe von wenigen Stunden bis 3 Tagen, selten später, unter zerebralen Erscheinungen zugrunde gingen. Schon sehr schnell, in wenigen Stunden, können sich nach derartigen Impfungen im Gehirn Herde ausbilden, die A. für Transplantationsmetastasen hält. Die Tatsache, daß der tödliche Impfeffekt, der als Giftwirkung gedeutet wird, am eklatantesten bei Impfungen in das Gehirn zustande kommt, erklärt der Autor mit einer besonderen Empfindlichkeit dieses Organs gegen das spezifische, Kankroin genannte Krebsgift. Die letale Wirkung desselben glaubt A. auch durch die intrazerebrale Injektion eines wässerigen, filtrierten Krebsextraktes nachweisen zu können.

Über die chemische Konstitution des Kankroins, die bei der geringen Ausbeute dieser Substanz durch direkte Analyse nicht zu ermitteln war, suchte er durch das physiologische Experiment Aufschluß zu erhalten, indem er von der Voraussetzung ausging, daß die gleiche physiologische Wirkung den Schluß auf eine analoge chemische Konstitution zuließ. Er fand nun in dem Neurin, das durch Abspaltung eines Moleküls Wasser aus dem Cholin, der einzigen im frischen Leichengewebe sich bildenden Giftbase, entsteht, einen Körper, dessen Injektion in das Kaninchenhirn eine dem Kankroin identische Wirkung ausübt. In der Annahme, daß das Kankroin als Stoffwechselprodukt der Krebszellen diese selbst zum Absterben bringt und zweckmäßigerweise durch das in beliebiger Quantität zu erhaltende Neurin ersetzt werden könnte, erprobte ADAMKIEWICZ die Wirkung des Neurins auf die Krebszelle und fand, daß durch Injektion dieser Substanz bei krebskranken Individuen sowohl lokale entzündliche Reaktionen als auch Rückbildungsprozesse an den Karzinomen beobachtet werden können. Das zu Heilzwecken in den Handel gebrachte Kankroin stellt eine 25proz. wäßrige Lösung von Neurin dar, die mit Zitronensäure neutralisiert und mit Phenol gesättigt ist.

Über die mit diesem Mittel von ADAMKIEWICZ selbst erzielten therapeutischen Erfolge kann ich um so schneller hinweggehen, als in den hierauf bezüglichen Ausführungen des Autors eine im Gegensatz zu der kategorischen Bestimmtheit seiner theoretischen Deduktionen stehende Zurückhaltung nicht zu verkennen ist. Dementsprechend liest man in den veröffentlichten Protokollen viel von Reaktion, Verkleinerung, Vereiterung desodorierender, schmerzstillender Wirkung usw., aber wenig von einer dauernden Heilung. Der überaus scharfen Kritik die das Kankroin in der Wiener Gesellschaft der Ärzte, 13. November 1891 von Seiten BILLROTHS, ALBERTS, KAPOSIS, KUNDRATS und PALTAUFS erfahren hat, haben sich fast alle späteren Autoren, wie DECKER[103], PULAWSKI[104], POTEN[105], v. EISELSBERG[106], SCHULTZ-SCHULTZENSTEIN[107] u. a. angeschlossen, so daß das Mittel trotz der wiederholten Bemühungen ADAMKIEWICZS, ihm einen Platz in dem Arzneischatz zu sichern, kaum noch eine nennenswerte Anwendung findet.

Ebensowenig wie die therapeutischen Erfolge hat ihre experimentelle Unterlage von anderer Seite eine Bestätigung erfahren. Durch den übereinstimmenden Nachweis von GEISSLER[23], KOPFSTEIN[108], KINSCHERF & BARTSCH[109], sowie neuerdings von WAGNER[110], daß völlig aseptisch implantiertes Krebsgewege im Kaninchenhirn glatt einheilt, während die von ADAMKIEWICZ beschriebenen Symptome lediglich auf einer Infektion beruhen, war dem kühnen Hypothesenbau des Wiener Autors vollkommen der Boden entzogen.

Es ist eine sehr bemerkenswerte Eigentümlichkeit fast aller Arbeiten, die die Protozoennatur der Krebsparasiten experimentell zu beweisen suchen, daß sie ein überaus scharfes individuelles Gepräge zeigen. Diese Originalität läßt sie nicht als Glieder einer logisch entwickelten Kette wissenschaftlicher Tatsachen, sondern als mehr oder weniger geistreiche Aperçus erscheinen, in denen die objektive Nüchternheit des Urteils mit der Spekulation nicht gleichen Schritt hält. Vielfach wird von den Vertretern der einzelnen Theorien das bewußte Sichlossagen von dem traditionellen, angeblich unfruchtbaren Forschungsweg als das einzige Mittel angesehen, um in der Lösung des die Menschheit tief berührenden Problems entscheidend vorwärts zu kommen. Die kategorische Sicherheit jedoch, mit der die einzelnen untereinander unvereinbaren Theorien proklamiert werden, trägt nur dazu bei, die Skepsis bis zur Ablehnung zu steigern.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die zahlreichen Bemühungen, den Blastomyceten die Rolle der wahren Krebserreger zuzuweisen, eine erheblich größere Einheitlichkeit der Anschauungen erkennen läßt. Dazu kommt, daß sich diese Theorie insofern auf einem etwas festeren Fundament aufbaut, als durch die bahnbrechenden Studien BUSSEs die Fähigkeit der Hefen, tumorähnliche Gebilde zu erzeugen, bewiesen ist. Von einer Besprechung der Blastomycetentheorie glaube ich indessen absehen zu dürfen, da dieselbe von BUSSE selbst in dem ersten Bande dieses Handbuches, in dem auch von uns vertretenen Sinne erschöpfend behandelt worden ist. Ich kann um so eher auf den Artikel des genannten Forschers verweisen, als in der seither verflossenen Zeit nichts erschienen ist, was die dort niedergelegten Anschauungen nach irgend einer Richtung hin zu modifizieren imstande wäre.

Nur eine Arbeit möchte ich an dieser Stelle noch erwähnen, die einer Klasse der Eumyceten die Rolle des Krebserregers zuerteilt.

Der von BRA[111] aus den verschiedensten Karzinomen und Sarkomen isolierte und von ihm mit Wahrscheinlichkeit der Familie der Pyrenomyceten zugewiesene Parasit zeigt in seinen Kulturen zwei Hauptformen: eine forme conidienne mit zylindrischen Zellen von sehr variabler Größe, die sich zu Mycelfäden verlängern, und eine forme globuleuse mit runden oder ovoiden Zellen und Knospenbildung. Die Kulturen gelingen sowohl aus Tumorstückchen und der Punktionsflüssigkeit kleiner Zysten, als auch häufig aus dem Blute Karzinomatöser. BRA beschreibt eine Anzahl der mit seinem Parasiten erzeugten Tumoren bei verschiedenen Tieren, ohne jedoch zu überzeugen, daß es sich bei diesen sehr differenten Bildungen um echte Geschwülste handelt. Seine Theorie veranlaßte ihn, mit zwei Mitteln Heilversuche anzustellen: 1. mit dem Nectrianin, das die Summe der löslichen Produkte von Nectria ditissima, dem Parasiten von sogenannten Baumkrebsen darstellt, sowie 2. mit den löslichen und filtrierten Produkten seiner Kulturen selbst. Die bei derartigen therapeutischen Versuchen nie

fehlenden Angaben über Besserungen sind auch hier verzeichnet. Heilungen wurden nicht beobachtet.

SILVA LEMOS[112] hat bei einer Nachprüfung mit Einspritzungen des BRAschen Antikrebssaftes nich den geringsten Erfolg erzielt.

Eine durchaus originelle Krebstheorie hat neuerdings KELLING[113] aufgestellt und experimentell zu begründen versucht. KELLING leitet die malignen Tumoren nicht aus den Zellen des die Geschwulst tragenden Individuums ab, sondern aus fremden Embryonalzellen, die auf irgend einem Wege, vorzugsweise durch den Verdauungskanal, in den Körper gelangen und hier die Bedingungen zu einem unbegrenzten Wachstum finden. Dem naheliegenden Einwand, daß diese Theorie die mehr oder weniger vollkommene Übereinstimmung der Tumorzellen mit denen des Mutterbodens unerklärt läßt, glaubt KELLING mit der Hilfshypothese begegnen zu können, daß die fremden Zellen sich nur auf homologem Boden ansiedeln. Mit Recht bemerkt jedoch RIBBERT hiergegen, daß die Vorliebe der Metastasen für bestimmte Organe keineswegs durch die Gleichartigkeit des Gewebes bedingt ist. Vor allem aber widerspricht die KELLINGsche Theorie dem biologischen Grundgesetz, daß Organzellen im artfremden Organismus niemals zu dauernder Entwicklung gelangen, sondern nach beschränkter Zeit der vollkommenen Resorption unterliegen. Alles, was KELLING im Gegensatz zu dieser tausendfältig gemachten Beobachtung zur Erklärung des schrankenlosen Wachstums artfremder embryonaler Zellen vorbringt, ist nichts als reinste Spekulation. KELLING hat seine Theorie sowohl durch Transplantation artfremder Zellen als durch spezifische Präzipitinreaktionen zu stützen versucht. Er hat eine stattliche Anzahl der verschiedensten Gewebe niederer Tiere, wie mazerierte Fliegen, Fliegenlarvenlymphe, Fliegenpuppenlymphe, von Fliegeneiern abgelöste Zellen, Mückenlarvenmazert usw. auf Hunde, Ratten und Mäuse verimpft, ohne bei gesunden Tieren irgend ein Resultat zu erhalten. Als er jedoch die Zahl der Impfungen vergrößerte und mit Tieren experimentierte, die vorher durch irgendwelche Eingriffe geschwächt waren, glaubt er positive Resultate erzielt zu haben. So beschreibt er ein Fibrosarkom bei einem Pudel, das 52 Tage nach einer Injektion mit mazeriertem Planorbis-Schneckengewebe und -Schleim aufgetreten war, ferner ein Adenokarzinom bei einem künstlich septisch gemachten Foxterrier, der 7 Tage (!) nach einer Injektion von Fußsohlenzellen und Schleim von Limax cinereus gestorben war, sowie ein gemischtzelliges Sarkom, das sich 28 Tage nach einer Limaxschleiminjektion bei einer deutschen Dogge gefunden hatte. Ähnliche Resultate erzielt er später mit einer Injektion von Hühner- und Schweineembryomen. Ich halte es für überflüssig, auf diese Seite der KELLINGschen Untersuchungen näher einzugehen, nachdem v. HANSEMANN die echte Tumornatur der von KELLING er haltenen Bildungen energisch zurückgewiesen hat.

Beim Anstellen der Präzipitinreaktion ging KELLING in der Weise vor, daß er Kochsalzextrakte aus Geschwülsten, die vorher in Glyzerin gelegen hatten, Kaninchen und Hunden 7—10 mal injizierte und das Serum dieser Tiere mit den Extrakten aus Hühner- und Schweineembryomen auf Präzipitine prüfte. Ferner wurde als Gegenprobe ein Präzipitinserum durch Injektion von Hühner- und Schweineeiweiß erzeugt und dieses zur Präzipitinprüfung mit Tumorextrakten gemischt. Obwohl die Probe nicht immer gelang, so will er doch in neun Krebsgeschwülsten Hühnereiweiß nachgewiesen und so mit Sicherheit die

Tumoren auf den Genuß von rohen Eiern zurückgeführt haben. Ja er geht sogar noch einen Schritt weiter und behauptet die Präzipitinreaktion auch diagnostisch mit Erfolg verwenden zu können, denn da der Organismus gegen das in ihm enthaltene fremdartige Eiweiß Präzipitine bildet, so muß auch das Blutserum mit den betreffenden Eiweißarten die Reaktion geben. In der Tat will KELLING auf diesem Wege bei acht Karzinomkranken Präzipitine gegen Hühnereiweiß und bei zweien gegen Schweineeiweiß gefunden haben. Diese letzteren Versuche KELLINGS sind von FULD[114] nachgeprüft und als nicht stichhaltig zurückgewiesen worden. Aber selbst wenn in einer Reihe von Fällen die Angaben KELLINGS zutreffen sollten, so ergibt sich hieraus noch nicht die Berechtigung zu so weitgehenden Schlüssen, wie sie der Autor zieht.

Die nichtspezifischen kurativen Versuche.

Wir haben bisher nur diejenigen Heilbestrebungen berücksichtigt, die von den betreffenden Autoren, welche sie zuerst angewandt haben, als spezifisch angesehen werden, insofern als diese Versuche entweder auf einer aktiven bzw. passiven Zellimmunisierung, oder auf der Verwendung von Produkten beruhen, die aus Kulturen vermeintlicher Krebsparasiten gewonnen wurden. Unter den zahllosen nichtspezifischen Mitteln und Methoden, deren Prüfung bei der Machtlosigkeit unseres therapeutischen Handelns begreiflich ist, sollen kurz noch die auf bakterio-therapeutischem Gebiete liegenden besprochen werden.

Die hier in Betracht kommenden Versuche beruhen auf der vereinzelt gemachten Erfahrung, daß maligne Tumoren, und zwar vorwiegend Sarkome, durch eine zufällige Erysipelinfektion gelegentlich günstig beeinflußt werden. Da man von einer Impfung mit vollvirulenten Erysipelkokken bei der Gefährlichkeit des Mittels sehr bald zurückkam, so liefen die praktischen Versuche wesentlich darauf hinaus, entweder die aus den Kulturen gewonnenen Toxine oder das Serum vorbehandelter Tiere zu injizieren. Die erstere Methode wurde in sehr verschiedener Weise angewandt, indem man entweder ein Filtrat oder Sterilisat der Streptokokkenkulturen oder auch nach dem Vorgange von COLEY[115] Mischungen von Streptococcus- und Prodigiosuskulturen anwandte. Wenn wir die Resultate der teilweise mit großer Sorgfalt angestellten Versuche von SPRONCK[116], COLEY[115], JOHNSON[117], RÉPIN[118] u. a., sowie vor allem von FRIEDRICH[119] und PETERSEN[120] kurz zusammenfassen, so ergibt sich, daß wohl ganz vereinzelt eine günstige Einwirkung auf das Sarkom erzielt werden kann, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle jedoch und beim Karzinom so gut wie ausnahmslos, ein Erfolg ausbleibt. Über die Einzelheiten besonders der technischen Herstellung und Anwendung der Toxine verweise ich auf die ausführliche Arbeit von PETERSEN.

EMMERICH[121] und SCHOLL[122] wandten nicht die Toxine direkt an, sondern das Serum von Schafen, die längere Zeit hindurch mit großen Dosen möglichst gleichmäßig virulenter Erysipelkulturen vorbehandelt waren. Das Verfahren entsprang der Beobachtung, daß die Verhinderung einer Milzbrandinfektion bei Kaninchen ebenso sicher wie durch Erysipelkokken selbst durch ein Serum von Tieren zu erreichen ist, die 3—4 mal mit hochvirulenten Erysipelkulturen geimpft waren, ohne daß die toxischen Wirkungen zur Entfaltung kamen. Den wenigen günstigen

Berichten der Autoren selbst, sowie FREYMUTHS[123], SCHÜLERS[124], NIEDENS[125], stehen zahlreiche andere wie die ANGERERS[126], BRUNS[127], v. LARTSCHNEIDERS[128] u. a. gegenüber, die dem Mittel einen irgendwie in Betracht kommenden Heilwert absprechen. PETERSEN[129], der sich auf Grund seiner an der CZERNYschen Klinik gemachten Erfahrungen dem absprechenden Urteil anschließt, ist speziell der Ansicht, daß das EMMERICH-SCHOLLsche Serum im allgemeinen seinem etwa um das Vierfache verdünnten Streptokokkenfiltrat gleichzustellen ist, und daß Streptokokkenantitoxine nicht nachweisbar sind. Demgemäß hält er also die Methode nicht für eine Serum-, sondern ebenfalls für eine Toxinmethode. EMMERICH[130] selbst hat übrigens sein Verfahren später insofern prinzipiell verändert, als er nach vorheriger Seruminjektion noch eine solche virulenter Kokken empfiehlt.

Die biochemische Erforschung der Geschwülste.

Dem Aufschwung, den die biologische Geschwulsterforschung in den letzten Dezennien genommen hat, entspricht eine deutlich erkennbare Steigerung des Interesses an ihrer chemischen Durchforschung. Zum großen Teil wurden diese Untersuchungen von dem Gesichtspunkte aus unternommen, daß die Krebskachexie nicht sowohl als eine Ausfallserscheinung lebenswichtiger Organfunktionen aufzufassen ist, sondern auf einem für den Krebs spezifischen Giftstoffe beruht, dessen Nachweis auf den verschiedensten Wegen versucht wurde.

Zunächst untersuchte man, ob der Urin Karzinomatöser besonders giftige Eigenschaften besitzt. Diese Frage wurde zuerst von französischen Autoren, wie SURMONT[131], sowie GAUTIER & HILT[132] positiv beantwortet. Die letzteren Autoren geben ferner an, daß die vermehrte Giftigkeit nach der Karzinomoperation wieder abnimmt. Erwähnt sei ferner, daß EWALD & JACOBSON[133] ptomainartige Körper bei zwei Magenkarzinomen darstellten.

Besonders eingehende Untersuchungen über diesen Gegenstand liegen von MEYER[134] vor. Derselbe konnte durch zahlreiche Versuche, die nach der BOUCHARDschen Methode der intravenösen Urininjektion bei Kaninchen angestellt wurden, die Angaben früherer Autoren bestätigen, daß der Urin Karzinomatöser eine um das Doppelte bis Dreifache gesteigerte Giftigkeit besitzt, die interessanterweise beim Auftreten des Komas erheblich abnimmt. Ferner gelang ihm der Nachweis, daß auch die Milz an Karzinom Gestorbener eine erhöhte Toxizität zeigt, besonders dann, wenn dem Tode ein komatöses Stadium voraufging. Daraus zieht M. den Schluß, daß die im Koma auftretende Abnahme der Uringiftigkeit auf einer Retention der toxischen Substanzen beruht. Beim Kochen nimmt die Giftigkeit des Urins sowohl wie des Organextraktes ab. Auf was für Stoffen die Giftwirkung beruht, läßt er unentschieden, betont jedoch, daß Bakterienprodukte nur teilweise in Betracht kommen können.

CASTELLI[135] gewann, wie ich einem Referate in LUBARSCH-OSTERTAG entnehme, aus dem Harn eines Krebskranken ein Toxin in Form eines Pulvers, das noch in 200facher Verdünnung stark hämolytisch wirkte und bei Kaninchen die Zahl der Erythrocyten auf fast ein Drittel reduzierte.

Eine direkt hämolytische Wirkung von Tumorpreßsäften wurde von MICHELI & DONATI[136] nachgewiesen. Unter 15 untersuchten Tumoren ergaben 5 komplette, 3 partielle und 7 keine Hämolyse. Der gleiche Effekt wurde auch mit Extrakten normaler Organe, besonders des Pankreas erzielt. Eine weitere Übereinstimmung zwischen den hämolytischen Eigenschaften der Tumor- und Organextrakte besteht darin, daß normales Serum beiden gegenüber eine schützende Wirkung ausübt, und daß Filtration durch eine Chamberlandkerze die Hämolyse stets abschwächt resp. aufhebt. Dagegen besteht eine Differenz in der Alkohollöslichkeit, die nur bei den hämolytischen Substanzen der Organextrakte besteht, bei denen der Tumoren dagegen fehlt. Doch wagen die Autoren es nicht, daraufhin den Tumoren spezifisch blutlösende Substanzen zuzuschreiben.

Bestimmter lauten die Angaben SANPIETROS[137], der auf spektroskopischem Wege nachwies, daß die Resistenz des Hämoglobins gegen die reduzierende Wirkung des Ammoniumsulfhydrats durch den Saft maligner Tumoren vermindert wird, während Kontrollen mit Säften gutartiger Geschwülste diese Wirkung nicht erkennen ließen. Betreffs seiner Versuchsanordnung, die er teilweise so traf, daß eine direkt reduzierende Wirkung auf das Blut ausgeschlossen werden konnte, verweise ich auf das Original resp. auf das Referat von RÜHL (Zeitschrift f. Krebsforschung, Bd. 3, S. 598).

KULLMANN[138] beobachtete, daß das Serum eines Kaninchens, welches mit einem Glyzerin-Kochsalzextrakt von Karzinom vorbehandelt war, eine hämolytische Wirkung ausübte, die selbst nach einstündigem Erhitzen auf 56° unverändert blieb und erst bei Erhitzen auf 72° verschwand. Einmal inaktiviert, ließ sich das Serum nicht reaktivieren. Die Hämolyse trat nicht nur bei menschlichen Erythrocyten ein, sondern auch bei denen des Schweines, Rindes, Kalbes und Kaninchens. Verfasser läßt es unentschieden, ob es sich hierbei um eine für Karzinom spezifische hämolytische Substanz handelt, oder um ein autolytisches Ferment lebhaft tätiger Zellen.

Nur kurz erwähnen will ich an dieser Stelle eine Beobachtung von RICHET[139], der bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von 1 ccm zerriebener zentrifugierter und gut filtrierter Masse ulzerierter Karzinome den Tod unter Embolieerscheinungen eintreten sah. Die Ursache ist nach R. eine Koagulation des Herzblutes, hervorgerufen durch Substanzen, welche sich nur in ulzerierten Schleimhautkrebsen finden sollen.

Sehr eigentümlich ist die Mitteilung BOINETS[140], daß mit Krebs behaftete Tiere anscheinend eine geringere Resistenz gegen intravenöse Injektionen von Saft ulzerierter Tumoren haben als normale. Während ein großer Hund mit einem Karzinom der Bauchwand wenige Minuten nach intravenöser Injektion von 30 ccm des Saftes eines frisch operierten menschlichen Mammakarzinoms zu Grunde ging, vertrug ein anderer gesunder Hund von dem dritten Teil des Gewichtes 45 ccm desselben Materials.

Übereinstimmend wird von zahlreichen Autoren, wie CHANEL, JANOWSKY, KROKIEVICZ, LANG, VEYRASSAT, DONATI[141], SCHMIDTLECHNER[142] u. a. eine Erhöhung der Resistenz der roten Blutkörperchen hypoisotonischen Lösungen gegenüber bei den verschiedensten Karzinomen angegeben. Am ausgesprochensten ist diese Erscheinung bei hochgradiger Kachexie. JANOWSKY und SCHMIDTLECHNER betrachten sie als eine

Reaktionserscheinung des Organismus gegen ein in den Krebszellen gebildetes Toxin. Speziell ist SCHMIDTLECHNER der Ansicht, daß das Wesen des Prozesses in einer Strukturveränderung des Protoplasmas gelegen ist.

Auch auf rein chemischem Wege ist man mehrfach der Spezifitätsfrage nähergetreten, speziell ob dem Krebseiweiß eine besondere von dem normalen Gewebe abweichende Konstitution zukommt.

WOLFF[143] stellte unter der Leitung von BLUMENTHAL durch eine größere Anzahl von Versuchen fest, daß, während in den Preßsäften normaler Organe ungefähr gleiche Mengen von Albumin und Globulin vorhanden sind, in Tumorpreßsäften die relative Menge des Albumins gewöhnlich nicht unbeträchtlich erhöht ist. Ferner fand er in den meisten Karzinomen erheblich mehr Pseudoglobulin als Euglobulin, welches letztere in Mammatumoren fast vollständig verschwinden kann. Er bemerkt jedoch, daß diese Änderung des Eiweißes anscheinend nur quantitativer, nicht qualitativer Natur ist, da die Grenzen der Fällbarkeit durch Ammoniumsulfat keine Verschiebung erleiden.

Dagegen sprechen sich BERGELL & DÖRPINGHAUS[144] auf Grund ihrer Untersuchungen der hydrolytischen Spaltungsprodukte für eine Verschiedenheit des Krebseiweißes von den gewöhnlichen tierischen Proteinstoffen aus, da sie einerseits einen relativ hohen Gehalt (5—10 %) an Alanin, Glutaminsäure, Phenylalanin und Asparaginsäure und andererseits sehr geringe Mengen von Leucin (5—6 %) konstatieren konnten. Sie führen auch eine Analyse von ABDERHALDEN an, der in einem Falle 15 % Glutaminsäurechlorhydrat beobachtete.

NEUBERG[145] macht darauf aufmerksam, daß diese Resultate mit denen WOLFFS deswegen nicht vergleichbar seien, weil BERGELL & DÖRPINGHAUS den gesamten Zellinhalt, WOLFF dagegen nur Preßsäfte untersuchte. NEUBERGS eigene Befunde weichen von denen BERGELLS & DÖRPINGHAUS ab. Er erhielt folgende Prozentzahlen der verschiedenen Stickstofformen:

Gesamtstickstoff	=	14,13 %
Amid-N	=	0,54 %
Monamino-N	=	9,07 %
Diamino-N	=	0,06 %

oder in Prozenten von N ausgedrückt:

Amid-N	=	3,82 %
Monamino-N	=	64,19 %
Diamino-N	=	35,81 %

Die Bestimmung der Spaltungsprodukte ergab Tyrosin = 1,3 %, Leucin = 17 %, Glutaminsäure = 1 %, Glykokoll = 4,92 %. Diese Werte entsprechen den auch sonst für Proteinstoffe gefundenen. Aus der Differenz seiner Resultate, gegenüber denen BERGELLS & DÖRPINGHAUS zieht N. den Schluß, daß die Zusammensetzung der Proteinsubstanzen von Fall zu Fall schwanken kann, eine Möglichkeit, die vielleicht mit der Verschiedenheit des Tumormaterials zusammenhängt. NEUBERG hat auch zum erstenmale aus einem Karzinom ein Nukleoproteid dargestellt.

Übereinstimmend wird von BEEBE[146], sowie CLOWES und FRISBIE[147] angegeben, daß schnellwachsende junge Tumoren reich an Kalium und arm an Calcium sind, während alte, stark nekrotische Geschwülste um-

gekehrt viel Calcium und wenig Kalium enthalten. Je älter ein Tumor wird, um so mehr verarmt er an Kalium.

Blumenthal & Wolff[148] haben zuerst die später von Neuberg, sowie Bergell & Dörpinghaus bestätigte Beobachtung gemacht, daß das Eiweiß der Krebszelle gegen die Pepsinverdauung erheblich resistenter ist als das anderer Zellen, während eine gesteigerte Resistenz gegen Pankreatin nicht besteht.

Über das Reduktionsvermögen der Geschwülste liegt eine Arbeit von Marchetti & Filippi[149] vor, aus der hervorgeht, daß die langsam wachsenden gutartigen Fibromyome und Fibroadenome ein höheres Reduktionsäquivalent besitzen als die schnellwachsenden bösartigen.

Ein ganz besonderes Interesse hat man dem Gehalt der malignen Tumoren an Fermenten, sowie den autolytischen Prozessen zugewandt.

Buxton[150] fand bei der Untersuchung von 30 Tumoren fast immer Amylase und Lipase, meistens auch Oxydase, dagegen proteolytische Fermente nur vereinzelt. Ein prinzipieller Unterschied gegenüber normalen Geweben bestand jedoch nicht. Gemeinsam mit Schaffer[151] führte er den Nachweis, daß der Enzymgehalt embryonaler Zellen ein wesentlich geringerer ist, so daß es von diesem Standpunkt aus nicht berechtigt erscheint, Tumorzellen mit embryonalen ohne weiteres zu identifizieren.

Die Angaben Petrys[152], daß die Karzinome einem stärkeren autolytischen Prozeß unterliegen als das Muttergewebe, haben vielfache Bestätigung gefunden. Petry selbst konnte einige Abbauprodukte des Eiweißes, Leucin, Tyrosin, Hypoxanthin und Lysin isolieren. Blumenthal & Wolff[148] machten es nicht nur wahrscheinlich, daß der stärkere autolytische Zerfall des Karzinoms auf einer Fermentvermehrung beruht, sondern erbrachten auch den Nachweis, daß das im Krebsgewebe vorhandene Ferment auf den autolytischen Zerfall normalen Lebergewebes ebenfalls beschleunigend wirkt. Ferner berichtet Beebe[153] in mehreren Abhandlungen über autolytische Spaltungsprodukte Glykokoll, Leucin, Tyrosin, Tryptophan, sowie ein dem Glykogen ähnliches Kohlehydrat, doch zeigten die untersuchten, nach Sitz und Natur verschiedenartigen Geschwülste einen sehr differenten Gehalt an diesen Substanzen.

Neuberg[154] hatte bei der Autolyse eines Leberkarzinoms im Gegensatze zu der normalen Leber eine freie reduzierende Pentose gefunden. Wechselnde Resultate erhielten jedoch in dieser Hinsicht Beebe & Schaffer[155]; während ein Mammakarzinom erhöhten Pentosengehalt zeigte, wurde bei einem Leberkarzinom keine Vermehrung gegenüber dem normalen Organ konstatiert. Die Frage, ob zwischen Metastasen und Primärtumoren Unterschiede im Reichtum an Pentosen bestehen, lassen sie unentschieden, da ihre hierauf bezüglichen Analysen nicht denselben Fall betrafen.

Neuberg[156] zeigt jedoch, daß in einem metastatischen Leberkarzinom durch den autolytischen Prozeß reichlich freie Pentosen gebildet werden, in dem primären Magenkrebse dagegen nicht. Das differente Verhalten des Primärtumors und der Metastase hinsichtlich des Abbaues durch intrazelluläre Enzyme führten ihn zu der Annahme, »daß bei der ursprünglichen Magenkrebszelle während der Wanderung in die Leber eine Abartung der ihr immanenten Fermente oder ein Erwerb neuer stattgefunden hat«.

Einen ähnlichen Unterschied zwischen Primärtumor und Lymphdrüsenmetastasen konstatierte BEEBE[157] hinsichtlich des Gehaltes an Nukleohiston. Er fand dasselbe nämlich nur in den sekundären Knoten, und zwar in einer Menge, die durch den Sitz in der Lymphdrüse allein nicht erklärt wurde.

Ferner zeigte NEUBERG[145], daß in der zuerst von JACOBY ermittelten fermentativen Wirkung von Lebersaft und Lungenbrei bei Verwendung karzinomatösen Lebermaterials insofern eine völlige Umkehrung stattfindet, als der Saft des Leberkrebses zwar eine anomale Spaltung der Lungeneiweißkörper, aber nicht einen Abbau der durch den Zerfall derselben entstandenen Albumosen bewirken kann, während unter normalen Verhältnissen gerade umgekehrt die Albumosen durch das Leberferment weiter verändert, die Eiweißkörper der Lunge dagegen nicht gespalten werden. Er hält es nicht für ausgeschlossen, daß diese Differenzen zur Erklärung der Kachexie in Betracht kommen.

In der Annahme, daß bei der Stärke der autolytischen Prozesse im Krebs ein Abbau der Eiweißsubstanzen schon im lebenden Gewebe vor sich geht, untersuchte WOLFF[143] den Urin auf intermediäre Produkte, konnte jedoch niemals Albumosen, Peptone oder Aminosäuren nachweisen. Dagegen erhielten URY & LILIENTHAL[158] in zwei Drittel der untersuchten Karzinomfälle ein positives Resultat. Da jedoch die Befunde bei demselben Falle wechseln, und, obwohl in geringerem Prozentsatz, auch bei benignen Magen-Darmaffektionen Albumosen gefunden werden, so kommt ihrem Nachweis nur ein relativer diagnostischer Wert zu.

Die autolytischen Prozesse spielen nach NEUBERG[159] auch bei der Wirkung des Radiums eine entscheidende Rolle. An sorgfältig angestellten Versuchen zeigte dieser Forscher, daß der Abbau der Eiweißkörper durch die Radiumbestrahlung außerordentlich beschleunigt wird, und zwar findet sofort eine Aufspaltung zu Aminosäuren statt, ohne daß vorher Albumosen nachweisbar sind. Da die den Stoffwechsel unterhaltenden Enzyme nach den Untersuchungen von SCHMIDT-NIELSEN durch Radium schnell zerstört werden, so erklärt NEUBERG den gesteigerten Eiweißzerfall bei der Bestrahlung dadurch, daß das autolytische Ferment allein der Strahlenwirkung widersteht und nach dem Fortfall der anderen Enzyme zu voller Aktion gelangt.

WERNER[160] nimmt an, daß die Wirkung der Strahlen auf die Enzyme keine direkte ist, sondern auf dem Umwege über die Spaltung des in den Zellen vorhandenen Lecithins erfolgt. Freilich ist die Unterlage dieser Theorie, daß nämlich das Lecithin, wie SCHWARZ angegeben hat, bei der Bestrahlung zersetzt wird, von WOHLGEMUT nicht bestätigt worden. Andererseits beschreiben EXNER & ZDAREK[161] nach Injektion von Cholin, einem Abbauprodukt des Lecithins, Wirkungen wie Haarausfall, Hautulzeration, Hodenatrophie, die der der Radiumbestrahlung analog sind.

Im einzelnen erscheinen die hier auftauchenden Fragen noch zuwenig geklärt, um ein sicheres Urteil zu gestatten.

Vereinzelt ist man der Frage nähergetreten, ob es möglich ist, mit Karzinomextrakten resp. dem Serum karzinomatöser spezifische Präzipitinreaktionen zu bekommen. Wenn ich von den oben besprochenen Versuchen KELLINGS absehe, so sind hier außer den ebenfalls schon erwähnten Angaben LÖFFLERS wesentlich die Arbeiten von ENGEL, KULLMANN, MERTENS, MARAGLIANO und ROMKES zu berücksichtigen.

Engel[162] behandelte je ein Kaninchen mit dem inaktivierten Serum zweier Karzinomatöser vor und glaubt auf Grund dieser Reagenzglasversuche behaupten zu dürfen, daß ihm in gewissem Sinne der Nachweis einer Antikörperbildung gelungen ist. Die diagnostische Brauchbarkeit der Methode geht jedoch aus seinen Resultaten nicht hervor, da sich die Präzipitinbildung nicht als absolut spezifisch herausgestellt hat. Die mit Karzinomextrakten selbst vorgenommenen Immunisierungen Kullmanns[138] verliefen hinsichtlich einer spezifischen Präzipitinbildung gänzlich ergebnislos.

Auch Mertens[163] erzielte nur unsichere Resultate, obwohl er vielfach zunächst mit einem Normalpräzipitierungsserum die normalen Eiweiße des Blutes ausfüllte und nun erst das spezifische »Kennserum« anwandte.

Maragliano[164] schlug folgenden Weg ein. Er spülte Magenkrebspatienten am Abend den Magen aus, ließ sie am folgenden Morgen 1/2 Glas physiologischer Kochsalzlösung trinken und behandelte mit dieser durch den Magenschlauch aufgesaugten, vorher auf Eiweiß geprüften Flüssigkeit Kaninchen etwa 5 Wochen vor, indem er ihnen zweimal wöchentlich 10—15 ccm injizierte. Das Karzinomkaninchenserum wird nun zunächst mit wenig Menschenblutlösung 1 : 50 versetzt und nach der geringen Präzipitatbildung zentrifugiert und abpipettiert. Bei nochmaliger Mischung mit Menschenblutlösung entsteht kein Niederschlag mehr, Zusatz von Magensaft Karzinomatöser läßt jedoch in einer halben Stunde im Brutschrank ein flockiges Präzipitat entstehen, das mit dem Magensaft nicht Karzinomatöser nicht erzielt wird.

Romkes[165], dessen Arbeit mir nur aus dem Referat von Polak Daniels in der Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. I S. 495 bekannt ist, erzeugte Präzipitation, wenn er das Serum von mit Karzinomemulsion vorbehandelten Tieren mit Karzinomextrakt mischte. Waren alle normalen präzipitablen Substanzen aus dem Serum Krebskranker durch ein Tierserum gefällt, das durch Vorbehandlung mit normalem Menschenserum gewonnen war, so konnte mit einem Krebsimmunserum kein Niederschlag mehr erhalten werden. Dagegen gab die Mischung von Karzinomimmunserum mit dem Extrakt von Karzinomen noch eine Trübung, wenn zuvor durch normales Immunserum eine optimale Präzipitation erzielt war.

Literatur.

[1] Ledoux-Lebard, Arch. gén. de Méd., Avr. 1885. — [2] Alberts, Das Karzinom in historischer und experimentell-pathologischer Beziehung. Jena 1887. — [3] Hanau, Fortschr. d. Med., 1889, Bd. 7. — [4] Brosch, Virch. Arch., Bd. 162. — [5] Fütterer, Über die Ätiologie des Karzinoms. Wiesbaden 1901. — [6a] Zahn, Congrès méd. interne de Genève 1878. — [6b] Ders., Virch. Arch., 1884, Bd. 95. — [7] Leopold, Ebd., 1881, Bd. 85. — [8] Fischer, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 17. — [9] Birch-Hirschfeld & Garten, Zieglers Beiträge, Bd. 26. — [10] Wilms, Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. Breslau 1904. — [11] Nichols, Journ. of med. Research, 1905, vol. 13, No. 2. — [12] Fränkel, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 1903, Nr. 16/17. — [13] Ribbert, Arch. f. Entwicklungsmechanik, Bd. 6, Heft 1. — [14] Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1898. Mit Beiträgen von Lengemann & Rosatzin. — [15] Lengemann, Ebd. — [16] Stilling, Verhandl. der Naturforscher-Versamml. Cassel 1903. — [17] Kaufmann, Über Enkatarrhaphie von Epithel. In.-Diss., Bonn 1884. — [18] Schwenninger, Zeitschr. f. Biologie, 1875, Bd. 11. — [19] Lambert Lack, Journal of Pathol. and Bacter., 1899, VI, 2. — [20] Fränkel, s. [12]. — [21] Alibert s. Michaux, Sém. méd., 1889, p. 258. — [22] Senn, Bactér. chirurg. trad. de Broca, 1890, p. 296. — [23] Geissler, Arch. f. klin. Chirurgie, 1893, Bd. 46. — [24] Hahn, Berl. klin. Woch., 1888, Nr. 21.

— 25 v. Bergmann, Die gegenwärtigen Forschungen über den Ursprung des Krebses. Dorpat 1876. — 26 Cornil, Académ. de méd., 23 juin 1891. — 27 Peyrilhes, Dissertatio de cancro. Paris 1774. — 28 Langenbeck, Schmidts Jahrbücher, 1840, Bd. 25. — 29 Klencke, Untersuchungen und Erfahrungen im Gebiete der Anatomie, Physiologie etc. Leipzig 1843. — 30 Lebert & Follin, Traité pratique des malad. cancér. etc. Paris 1851. — 31 Weber, Chirurgische Erfahrungen u. Untersuchungen. Berlin 1859. — 32 Goujon, Thèse de Paris, 1866. — 33 Quinquaud, Bull. de la soc. anat. de Paris, 1874. — 34 Billroth, Wiener med. Woch., 1867. — 35 Doutrelepont, Virch. Arch., Bd. 45. — 36 Waldenburg, Tuberkulose, Lungenschwindsucht und Skrofulose, 1869. — 37 Lanz, Festschrift für Kocher, 1891. — 38 Reale, Tentativi d'inoculazione sperimentale del sarcoma cutaneo. Napoli 1902. — 39 Vischer, Bruns Beiträge, 1904, Bd. 42. — 40 Gaylord s. v. Hansemann, Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 12 u. 13. — 41 Dagonet, Compt. rend. de la soc. de biol., 1903, No. 25. — 42 Dagonet & Mauclaire, Arch. de méd. expér., 1904, No. 5. — 43a Jürgens, Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch., 1895. — 43b Ders., Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chirurgie, 1896 u. 1897. — 43c Ders., Verhandl. d. Naturforscher-Versamml. in Düsseldorf 1898. — 44a Mayet, Compt. rend. de l'Acad. des scienc., 1893, p. 1316. — 44b Ders., Mercredi méd., Paris 1894, V, p. 582. — 44c Ders., Province méd. Lyon 1894, VIII, p. 553. — 44d Ders., Mém. et compt. rend. de la soc. des scienc. méd. Lyon 1894. XXXIII, vol. 2, p. 125. — 44e Ders., Arch. de méd. expér., 1905, t. 17. — 45 Francotte & de Rechter, Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belg., 1893, t. 45. — 46 Firket, Sém. méd., 1893, p. 3. — 47 Dubois, Ibid., 1896. — 48 Duplay & Cazin, 1893, No. 42. — 49 Pawlowsky, Virch. Arch., Bd. 133. — 50 Roux & Metschnikoff, Bull. de l'Acad. de méd., 67 année, No. 30. — 51 Fischl, Fortschr. d. Med., 1892. — 52a Sticker, Zeitschr. f. Krebsforschung, 1904. — 52b Ders., Med. Klinik, 1905, Nr. 24. — 53a Lewin, Deutsche med. Woch., 1905. — 53b Ders., Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906, Bd. 4, Heft 1. — 54 Novinsky, Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1876, XIV. — 55 Wehr, Arch. f. klin. Chir., 1889, Bd. 39. — 56 Smith & Washbourn, Brit. med. Journ., 1898. — 57 Pfeiffer, Zentralbl. f. Bakt., 1890. — 58 v. Eiselsberg, Wien. klin. Woch., 1890, Nr. 48. — 59a Morau, Compt. rend. de la soc. de biol. Paris 1891. — 59b Ders., Compt. rend. de l'Acad. des scienc., 3 juillet 1893. — 59c Ders., Arch. de méd. et d'anat. path., 1894. — 60 Firket, Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belg., 1892. — 61 Marchand, Versamml. d. deutsch. Naturf. u. Ärzte, Düsseldorf 1898. — 62 Velich, Wien. med. Blätter, 1898, Nr. 45/46. — 63a L. Loeb, Journal of med. Research, July 1901. — 63b Ders., Ibid., June 1902. — 63c Ders., Amer. journ. of the med. scienc., Febr. 1903. — 63d Ders., Virch. Arch., Bd. 167. — 63e Ders., Ebd., Bd. 172. — 64a Jensen, Biologisk Selskabs Forhandlinger. Kjöbenhavn 1901—02. — 64b Ders., Hospitalstidende, 1902, No. 19. — 63c Ders., Zentralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34. — 65 Borrel, Ann. de l'Inst. Past., 1903. — 66a L. Michaelis, Gesellsch. d. Charitéärzte Berlin, 18. Februar 1904. — 66b Ders., Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906. — 66c Ders., Med. Klinik, 1905, Nr. 9. — 67a Bashford, The imperial Cancer research fund, 1905. — 67b Bashford, Murray & Cramer, Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 46. — 68a Ehrlich & Apolant, Ebd., 1905, Nr. 28. — 68b Apolant & Ehrlich, Ebd., 1906, Nr. 2. — 68c Ehrlich, Arbeiten aus dem Kgl. Instit. f. exp. Therapie, 1906, Heft 1. — 69 Apolant, Ebd. — 70 Loeb, Berl. klin. Woch., 1906. — 71 v. Hansemann, Verh. d. deutsch. pathol. Gesellsch., zu Meran 1905. — 72 Schlagenhaufer, Zentralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat., 1906. — 73 Ehrlich & Apolant, Ebd. — 74 Haaland, Berl. klin. Woch., 1906, Nr. 2. — 75 Ders., Ann. de l'Inst. Past., Mars 1905. — 76 Ribbert, Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. zu Breslau 1904. — 77 Richet & Héricourt, Sém. méd., 1895 et 1900. — 78 Gibier, Ibid., 1895. — 79 Brunner, Russ. Arch. f. Pathol., klin. Med. u. Bakt., 1896. — 80 Engel, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 48. — 81 Tusini, Ann. d'Igiene sperim., 1901. — 82 Charcot, Compt. rend. de la soc. de biol., 1902. — 83 Hoyton, Brit. med. Journ., 1902. — 84 v. Leyden & Blumenthal, Deutsche med. Woch., 1902. — 85 Löffler, Ebd., 1904, Nr. 52. — 86 v. Dungern, Münch. med. Woch., 1899. — 87 Gaylord, Clowes & Boeslack, The med. News, 14 Jan. 1905. — 88 Clowes & Boeslack, Ibid., 18. Nov. 1905. — 89 Doyen, Le Micrococcus neoformans et les Néoplasmes. Paris 1903. — 90a Sjöbring, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 27. — 90b Ders., Arch. f. klin. Chir., Bd. 65. — 91 Israel, Ebd., Bd. 67. 92 Behla, Die pflanzenparasit. Ursache des Krebses u. d. Krebsprophylaxe. Berlin 1903. — 93a Podwyssotzky, Zentralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 27. — 93b Ders., Zeitschr. f. klin. Med., 1902, Bd. 47. —. 94a Löwenthal, Zeitschr. f. Krebsforsch., 1905, Bd. 3. — 94b Ders., Arch. f. Protistenkunde, 1904, Bd. 5. — 95a Schüller, Zentr. f. Bakt., Bd. 27. — 95b Ders., Ebd. — 95c Ders., Die Parasiten im Krebs und Sarkom des Menschen. Jena 1901. — 96 Völcker, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 30. —

[97] Mohr, Ibid., 1902, Nr. 47. — [98] Bosc, Le cancer maladie infectieuse à sporozoaires. Paris 1898. — [99a] Schmidt, Monatsh. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 17. — [99b] Ders., Mitteil. aus Dr. Schmidts Laborat f. Krebsforsch., 1905. — [100] Hosemann, Med. Klinik, 1905, Nr. 32. — [101] Profé, Mitteil. aus Dr. Schmidts Laborat. f. Krebsforsch., 1905. — [102a] Adamkiewicz, Untersuchungen über den Krebs u. das Prinzip seiner Behandlung. Wien u. Leipzig 1893. — [102b] Ders., Die Heilung des Krebses. Wien 1903. — [103] Decker, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 51. — [104] Pulawski, Deutsche med. Woch., 1902. — [105] Poten, Berl. klin. Woch., 1902. — [106] v. Eiselsberg, Ebd. — [107] Schultz-Schultzenstein, Ebd. — [108] Kopfstein, Wien. med. Woch., 1893. — [109] Kinscherf & Bartsch, Beitr. zur klin. Chirurgie, Bd. 11. — [110] Wagner, Wien. klin Woch., 1904, Nr. 12. — [111] Bra, Le cancer et son parasite. Paris 1900. — [112] Silva Lemos, A Medicina moderna No. 110. Anno 10 Fevereiro 1903. — [113a] Kelling, Wien. med. Woch., 1903, Nr. 30. — [113b] Ders., Münch. med. Woch., 1904, Nr. 24. — [113c] Ders., Wien. med. Woch., 1904, Nr. 37/38. — [113d] Ders., Münch. med. Woch., 1904, Nr. 43. — [114] Fuld, Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 18. — [115a] Coley, Amer. Journ. of the med. scienc., 1893 May and 1894 July. — [115b] Ders., New York med. Record, 1895. — [116] Spronck, Ann. de l'Inst. Past., 1892. — [117] Johnson, Med. Record, 17. Nov. 1904. — [118] Répin, Rev. de Chirurg., 1895. — [119] Friedrich, Langenbecks Arch., Bd. 50. — [120] Petersen, Beitr. z. klin. Chirurgie, Bd. 17, Heft 2. — [121] Emmerich, Münch. med. Woch., 1894, S. 549. — [122] Scholl, Deutsche med. Woch., 1895, S. 759. — [123] Freymuth, Ebd., S. 333. — [124] Schüler, Ebd., S. 611. — [125] Nieden, Ebd., 1896, Nr. 23. — [126] Angerer, Münch. med. Woch., 1895, S. 503. — [127] Bruns, Deutsche med. Woch., 1895, S. 313. — [128] v. Lartschneider, Wien. klin. Woch., 1896, S. 660. — [129] Petersen, Deutsche med. Woch., 1895, S. 314. — [130] Emmerich & Zimmermann, Ebd., S. 706. — [131] Surmont, Compt. rend. de la soc. de biol., 1892. — [132] Gautier & Hilt, Ibid., 1895. — [133] Ewald & Jacobson, Berl. klin. Woch., 1894. — [134] Meyer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 33. — [135] Castelli, La rif. med., 1896. — [136] Micheli & Donati, Mitt. a. d. Kgl. Akad. d. Med. in Turin, 10. Juli 1903. Atti dell' Academia. — [137] Sanpietro, La clin. med. ital., 1903, No. 10. — [138] Kullmann, Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 8. — [139] Richet, Compt. rend. de la soc. de biol., 1895, t. 2, p. 601. — [140] Boinet, Ibid., p. 476. — [141] Donati, La clin. med. ital., 1902, No. 12. — [142] Schmidtlechner, Zeitschr. f. Krebsforsch., 1905, Bd. 3, S. 247. — [143] Wolff, Ebd. — [144] Bergell & Dörpinghaus, Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 36. — [145] Neuberg, Arb. a. d. path. Inst. zu Berlin, 1906. — [146] Beebe, Amer. Journ. of Physiol., 1904, vol. 12. — [147] Clowes & Frisbie, Ibid., 1905, vol. 14. — [148] Blumenthal & Wolff, Med. Klin., 1905. — [149] Marchetti & Filippi, Lo sperimentale, Firenze 1903, fasc. 2. — [150] Buxton, Journ. of med. research, 1903, vol. 9, Nr. 3. — [151] Buxton & Schaffer, Ibid., 1905, vol. 13. — [152] Petry, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 27. — [153a] Beebe, Proceed. of the New York Pathol. Soc., Octob. 1905. — [153b] Ders., Journ. of. Physiol., 1904, vol. 11. — [154] Neuberg, Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 41. — [155] Beebe & Schaffer, Amer. journ. of physiol., 1905, vol. 14. — [156] Neuberg, Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 5. — [157] Beebe, Amer. journ. of physiol., 1905, vol. 13. — [158] Ury & Lilienthal, Arch. f. Verd., 1905, Bd. 11. — [159] Neuberg, Verh. d. deutsch. pathol. Gesellsch., Berlin 1904. — [160] Werner, Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 2. — [161] Exner & Zdarek, Wien. klin. Woch., 1905, Nr. 4. — [162] Engel, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 48. — [163] Mertens, Ebd., 1904, Nr. 6. — [164] Maragliano, Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 27. — [165] Romkes, Tierexperimente zur Gewinnung eines karzinolytischen Serums. Groningen 1903.

XI.

Epidemische Genickstarre.

Von

Stabsarzt Dr. K. H. Kutscher,

Berlin.

I. Ätiologie.

Auf die weiter zurückliegenden Veröffentlichungen über die Ätiologie der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis soll hier nur soweit eingegangen werden, als es für das Verständnis der geschichtlichen Entwicklung dieser Frage nötig ist. (Über die einschlägige Literatur siehe Weichselbaum, d. Handb., Bd. III.) Abgesehen davon, daß sich gelegentlich einmal alle möglichen Bakterien, Staphylo- und Streptokokken, Typhus- und Influenzabazillen u. a. als Erreger einer Cerebrospinalmeningitis finden, die indessen sicherlich zu der Ätiologie der epidemischen Gehirnhautentzündung in keinerlei Beziehung stehen, sei erwähnt, daß sich zuerst das Interesse der Forscher hauptsächlich dem Pneumococcus als Erreger der Genickstarre zugewandt hatte (Netter, Weichselbaum, Fränkel, Bordoni-Uffreduzzi, Lemoine, Bonome u.a.). Es war schon seit längerer Zeit bekannt, daß Meningitis verhältnismäßig häufig als Komplikation von Pneumonie auftreten kann. Ebenso waren Pneumokokkenmeningitiden ohne Pneumonie beobachtet worden. Es war auch nicht zweifelhaft, daß die durch Pneumokokken hervorgerufenen Meningitiden unter Umständen durch gehäuftes Auftreten einen epidemieartigen Charakter annehmen können (Netter[39], Rist[6], Weichselbaum[5], Henke[40]). Allerdings war in solchen Fällen dann gleichzeitig im allgemeinen eine ungewöhnlich hohe Zahl von Pneumonien überhaupt vorhanden, so daß sich auch aus dieser Tatsache allein die häufigere Beobachtung der Pneumokokkenmeningitiden erklären ließ. Ferner muß man bedenken, daß einerseits epidemieartiges Auftreten von Pneumonien beobachtet ist ohne einen einzigen Fall von Cerebrospinalmeningitis, und daß andererseits zu Zeiten und an Orten von Genickstarreepidemien die Zahl der Pneumonien nicht abnorm hoch war. Hieraus ergiebt sich ohne weiteres, daß sich bestimmte Beziehungen zwischen Pneumonie und übertragbarer Genickstarre nicht konstruieren lassen. (Vgl. auch Rist[6], Lenhartz[41].)

Erst durch die Entdeckung Weichselbaums[8], der im Jahre 1887 bei sechs Fällen von Genickstarre einen gramnegativen, morphologisch, kulturell und biologisch gut charakterisierten Diplococcus im Lumbalsekret der Kranken nachweisen konnte, wurde der ätiologischen Forschung ein neues Gebiet eröffnet. Die Beobachtungen Weichselbaums,

welche kurz darauf von einigen anderen Seiten bestätigt wurden (Goldschmidt[42], Edler[43]), gerieten jedoch scheinbar leider bald wieder in Vergessenheit. Weichselbaum verhielt sich in bezug auf seine Schlußfolgerungen über die ätiologischen Beziehungen seines Coccus zur epidemischen Genickstarre außerordentlich reserviert, da die genannten sechs Fälle keiner eigentlichen Epidemie angehörten, sondern sporadische Erkrankungen betrafen. Weichselbaum neigte vielmehr der Auffassung zu, dass die Ätiologie der epidemischen Cerebrospinalmeningitis eine vielfache, nicht einheitliche sei. Auch noch in seiner in diesem Handbuche erschienenen Arbeit spricht er sich ähnlich aus.

Erst Jäger[44] gab im Jahre 1895 an, den Weichselbaumschen Diplococcus bei einer Militärepidemie im Württembergischen Armeekorps in 14 Fällen wieder festgestellt zu haben. Im Anschluß an seine Untersuchungen betonte Jäger[44] vor allem jetzt die ätiologischen Beziehungen des Weichselbaumschen Diplococcus zur epidemischen Form der Cerebrospinalmeningitis. Es kann indes heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß Jäger[44–47] bei seinen Untersuchungen, wenigstens in den Kulturen, nicht immer den Weichselbaumschen Meningococcus, sondern neben dem gramnegativen echten Meningococcus in einigen Fällen höchstwahrscheinlich ein allerdings häufig beobachtetes Begleitbacterium desselben, den Diplococcus crassus v. Lingelsheim[13] in Händen gehabt hat. Die Beschreibung, welche Jäger später von diesen Kulturen gegeben hat, weicht so außerordentlich von derjenigen Weichselbaums in den wesentlichsten Punkten ab, daß man unmöglich beide Bakterienarten, wie Jäger es will, identifizieren kann. Auch die von Jäger[47] auf Grund seiner Agglutinationsversuche erhaltenen Ergebnisse sind, wie wir später sehen werden, nicht imstande, die Identität der Jägerschen grampositiven und Weichselbaumschen gramnegativen Diplokokken zu beweisen. Erst in seinen letzten Veröffentlichungen[10 u. 48] neigt sich Jäger wieder in vielen Punkten seiner Auffassung den Weichselbaumschen Angaben über die charakteristischen Merkmale des Meningococcus zu, wenn auch hier einige Fragen, z. B. die Färbbarkeit nach Gram, die Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse noch nicht widerspruchslos geklärt erscheinen.

Ein Jahr später (1896) veröffentlichte Heubner[49] seine Befunde von fünf in Berlin von ihm beobachteten Fällen von epidemischer Genickstarre. Heubner[49] konnte im Lumbalsekret in den beiden ersten Fällen zwar mikroskopisch Diplokokken vom typischen Aussehen der Weichselbaumschen Kokken nachweisen, dagegen gelang es nicht, dieselben zu isolieren. In den drei anderen Fällen erhielt er kulturell sehr zahlreiche Kolonien, welche, wie er selbst angiebt, denen des Staphylococcus sehr ähnlich waren. Seine kulturell gewonnenen Kokken waren grampositiv, wuchsen bei Zimmertemperatur auf Gelatine und in Bouillon unter Bildung von Häufchen und Ketten, verhielten sich also von den von Weichselbaum ursprünglich beschriebenen durchaus abweichend. Heubner[49] identifizierte seine Kulturen mit den von Jäger gefundenen und schlug die Bezeichnung Meningococcus intracellularis vor. Mit seinen Kokken wollte Heubner bei einer Ziege eine typische Cerebrospinalmeningitis hervorgerufen haben.

Die Veröffentlichungen Jägers[44–47] und Heubners[49] haben einerseits ohne Zweifel das Verdienst, das Interesse der Bakteriologen und

Kliniker wieder mehr der epidemischen Genickstarre zugewandt zu haben. Andererseits läßt sich jedoch auch nicht bestreiten, daß durch ihre Arbeiten in vieler Beziehung in die Ätiologie der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis und überhaupt in die ganze Meningokokkenfrage eine gewisse Unsicherheit hineingetragen wurde. Hierdurch wurde bewirkt, daß unter der Bezeichnung WEICHSELBAUM-JÄGERscher Meningococcus in den nächsten Jahren von einer großen Reihe von Untersuchern Bakterien als Erreger der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis beschrieben wurden, welche sicherlich in keiner Beziehung zu dieser standen. Vielfach wurde infolgedessen der ursprünglich von WEICHSELBAUM gut und scharf begrenzte Begriff des eigentlichen Meningococcus mehr oder weniger verwischt. PFAUNDLER[50] unterschied denn auch bald darauf bereits einen »Typus Weichselbaum« und einen »Typus Jäger-Heubner«.

Es soll davon abgesehen werden, auf alle Arbeiten derjenigen Autoren hier näher einzugehen, welche zweifellos nicht den ursprünglichen WEICHSELBAUMschen Diplococcus in Händen gehabt und beschrieben haben. Diese sind zum Teil schon von WEICHSELBAUM[5], sowie ALBRECHT & GHON[11] einer kritischen Besprechung unterzogen worden. In der Regel handelte es sich in diesen Fällen um grampositive Kokken oder um solche, die sich der GRAMschen Färbung gegenüber wechselnd verhielten oder schließlich um solche, die schon bei Zimmertemperatur auf den gewöhnlichen Nährböden gediehen und sich gegen äußere Einflüsse, namentlich Austrocknung, sehr resistent erwiesen. Alle diese Eigenschaften kommen dem echten Genickstarreerreger nicht zu, wie durch zahlreiche neuere, mit den ursprünglichen Beobachtungen WEICHSELBAUMS durchaus übereinstimmende Untersuchungsergebnisse erwiesen ist.

Andere Untersucher hatten sehr wahrscheinlich wieder neben dem WEICHSELBAUMschen Coccus grampositive Begleitbakterien in Händen und beobachteten nun, da der erstere in den Kulturen sehr schnell zugrunde ging, den Übergang des einen Typus in den anderen (SORGENTE[51, 52], LEPIERRE[53], DE PADUA & LEPIERRE[54], BIRNBAUM[55], BUCHANAN[57], MICHAELIS[58], FRIDBERG[59], NUTHAL & HUNTER[60], LAZARUS-BARLOW[61], CLAUDE & BLOCH[62], VANZETTI[31], SÖRENSEN[63], WEYL[64], KOB[65], LAFFORGUE[66], CASTELLANI[67]). Eine größere Anzahl von Autoren erwähnt zwar in ihren Veröffentlichungen die ätiologische Bedeutung des Meningococcus, ohne indes auf die kulturellen und biologischen Eigenschaften desselben näher einzugehen, so daß sich keine sicheren Schlüsse aus ihren Angaben ziehen lassen (GRAWITZ[1], SCHIFF[69], PACHIONI[70], HOFFMANN[71], MEINHOLD[72], MARCHAL[73], FOSTER[74], CHAPIN[75], WILSON[76], FERRER[77], MC. GAHEY[78], BERG[79], FISCHER[80], CLOSE[81], HORCICKA & POLEDNE[23]).

Die ätiologische Bedeutung des WEICHSELBAUMschen Diplococcus für die epidemische Genickstarre wurde aber weiterhin durch eine große Reihe von Befunden erhärtet, welche genau mit der ursprünglich von WEICHSELBAUM[8] gegebenen Beschreibung des Meningococcus übereinstimmen. Es sind hier vor allem zu erwähnen die Arbeiten von COUNCILMAN, MALLORY & WRIGHT[82], CANUET[83], FABER[84], ALBRECHT & GHON[11], BONHOFF[85], BETTENCOURT & FRANÇA[12], LENHARTZ[41], RIST[6], WEICHSELBAUM[86], WEICHSELBAUM & GHON[18], VON DRIGALSKI[37], JACOBITZ[22], SCHOTTMÜLLER[88], MANTEUFEL[89], JOCHMANN[7], V. LINGELSHEIM[13], MARTINI & ROHDE[38], SALOMON[95], LEWKOWITZ[90], MARIOTTI-BIANCHI[91], LIB-

MAN[92], COCHEZ & LEMAIRE[32], LESCHZINER[93], KOPLIK[94], FLÜGGE[14], KOLLE & WASSERMANN[15], OSTERMANN[17], KÜSTER[9], KIRCHNER[123]. Die wichtigsten dieser Arbeiten entstanden gelegentlich der letzten oberschlesischen Epidemie 1904/05. Es ist das bleibende Verdienst KIRCHNERS, durch seine Initiative und unermüdliche Unterstützung für eine systematische Bearbeitung des gesamten Materiales der genannten großen Epidemie Sorge getragen zu haben. Gerade hierdurch wurde bewirkt, daß uns die Ätiologie der übertragbaren Genickstarre heute in einem ganz anderen Lichte erscheint als noch vor wenigen Jahren.

RAUTENBERG[10], der die bakteriologischen Befunde bei der Kehler Militärepidemie (1903/04) beschreibt, hat offenbar ebenfalls den Diplococcus Weichselbaum in Händen gehabt, wenn auch seine Resultate z. B. bezüglich der Färbung (wechselndes Verhalten gegen Gram) teilweise nicht völlig einwandsfrei erscheinen.

Von den genannten neueren Befunden seien, soweit es sich zunächst um den Nachweis der Meningokokken bei Kranken handelt, besonders die folgenden als die hauptsächlichsten näher angeführt. Es kommt für den bakteriologischen Nachweis der Meningokokken bei Kranken in erster Linie die Untersuchung des Lumbalsekretes, des Blutes und des Nasenrachenschleims in Betracht. COUNCILMAN, MALLORY & WRIGHT[82] konnten im Lumbalsekret den Meningococcus bei 55 Kranken 38 mal kulturell nachweisen. FABER[81] hatte unter 31 Untersuchungen 27 mal positive Befunde. Das Untersuchungsmaterial von BETTENCOURT & FRANÇA[12] erstreckte sich auf 271 Fälle, in welchen sie jedesmal Meningokokken kulturell feststellen konnten. COCHEZ & LEMAIRE[32] fanden den WEICHSELBAUMschen Diplococcus unter 44 Fällen 39 mal. SCHOTTMÜLLER[88] berichtet über 49 Fälle aus der LENHARTZ-schen Klinik, bei denen 43 mal der kulturelle Nachweis der Meningokokken im Lumbalsekret gelang. MARIOTTI-BIANCHI[91] fand den Erreger unter sechs Fällen 5 mal, RAUTENBERG[10] unter 26 Fällen 8 mal. WEICHSELBAUM & GHON[18] untersuchten neuerdings in Wien (1905) 58 Exsudatproben, in denen sie 39 mal Meningokokken, darunter 6 mal durch Kulturverfahren nachwiesen. v. LINGELSHEIM[13] gelang gelegentlich der oberschlesischen Epidemie der Nachweis in der Cerebrospinalflüssigkeit bei 308 Untersuchungen 198 mal (59,42%), davon in Reinkultur 180 mal. In den aus Beuthen selbst stammenden 113 Punktionsflüssigkeiten, welche kurze Zeit nach der Entnahme untersucht werden konnten, waren Meningokokken in 78,30% der Fälle nachweisbar. Die Untersuchungen von FLÜGGE[14] erstreckten sich auf 144 Punktionsflüssigkeiten mit 44 positiven Befunden.

Der Nachweis der Meningokokken im Lumbalsekret gestaltet sich am günstigsten in den ersten Krankheitstagen. Von 44 positiven Ergebnissen entfielen bei FLÜGGE[14] 25 auf den 1.—5. Krankheitstag; am 20. Krankheitstage gelang der Nachweis noch in zwei Fällen. Bei v. LINGELSHEIM[13] finden sich ähnliche Verhältnisse. Von 160 in den ersten fünf Krankheitstagen entnommenen Lumbalflüssigkeiten ergaben 117 = 73%, dagegen von 41 nach dem 21. Tag entnommenen nur 21 = 51% positive Befunde. FLÜGGE[14] erwähnt einen zur Sektion gekommenen Fall, in welchem aus dem Lumbalsekret der Leiche noch 75 Tage nach dem Beginn der Erkrankung Meningokokken isoliert werden konnten, RAUTENBERG[10] einen solchen, in dem noch nach neun Wochen die Erreger nachweisbar waren. Diese zuletzt erwähnten Fälle sind jedenfalls außerordentlich selten.

Der Nachweis der Meningokokken im zirkulierenden Blute gelang zuerst COCHEZ & LEMAIRE[32]. Sie konnten 1901 intra vitam bei Genickstarrekranken zweimal aus dem Blute Diplokokken mit allen Charakteren des WEICHSELBAUMschen Meningokokken isolieren. SALOMON[95] berichtet 1902 über einen einwandsfreien Fall von Meningokokkenseptikämie mit spätem Einsetzen der meningitischen Symptome. Spätere Befunde von Meningokokken im zirkulierenden Blut finden sich bei JACOBITZ[22], MARTINI & RHODE[32]. Die Mitteilungen von LENHARTZ[96] sowie MÖLLER[97] und CURTIUS[33] über Meningokokkenbefunde im Blute von Kranken enthalten keine genaueren Angaben, welche einen sicheren Schluß auf die Art der gezüchteten Kokken erlauben. BETTENCOURT & FRANÇA[12], RAUTENBERG[10], V. DRIGALSKI[87] sowie FLÜGGE[14] hatten negative kulturelle Ergebnisse. In frischen endokarditischen Effloreszenzen gelang WEICHSELBAUM & GHON[18] der kulturelle Nachweis des Meningococcus. LENHARTZ[96] berichtet (ohne nähere kulturelle Angaben) über drei Befunde von Meningokokken bei eitriger metastatischer Gelenkentzündung im Anschluß an Cerebrospinalmeningitis. v. DRIGALSKI[87] giebt an, den Meningococcus aus Herpesbläschen isoliert zu haben.

Über einen einwandsfreien, d. h. kulturellen Meningokokkenbefund im Nasenrachensekret von Genickstarrekranken berichteten zuerst ALBRECHT & GHON[11]. Die Mitteilungen von ALBRECHT & GHON[11] konnten von einer Reihe anderer Autoren bestätigt werden. LORD[19], KIEFER[98] sowie COLLINS[99] fanden Meningokokken je einmal im Nasenrachensekret eines Genickstarrekranken. RAUTENBERG[10] konnte ebenfalls in mehreren Fällen der Kehler Epidemie den kulturellen Nachweis von Meningokokken im Nasenrachensekret bei Kranken erbringen; die Mehrzahl seiner mitgeteilten Befunde stützt sich allerdings nur auf mikroskopische Untersuchungen und ist deshalb nicht kritisch zu verwerten. Dem letzteren Urteil unterliegen aus demselben Grunde die Arbeiten von JACOBITZ[22], sowie HORCICKA & POLEDNE[23]. Die Untersuchungen von FLÜGGE betrafen 44 Proben von Nasen- und Rachenschleim Meningitiskranker mit nur vier positiven Befunden. v. LINGELSHEIM[13] konnte in 787 Fällen von Cerebrospinalmeningitis den Meningococcus 182mal im Nasenrachensekret nachweisen.

Der relativ häufige negative Ausfall der bakteriologischen Untersuchung des Nasenrachensekrets auf Meningokokken erklärt sich, wie FLÜGGE[14] und v. LINGELSHEIM[13] sowie KIRCHNER[123] hervorheben, aus der Zeit und der Art der Entnahme der Proben. v. LINGELSHEIM[13] hatte bei Proben, die am 1.—5. Krankheitstage entnommen waren, in 66,60% der Untersuchungen ein positives Ergebnis, während vom 21. Krankheitstage an und darüber nur in 4,39% der Fälle Meningokokken nachgewiesen werden konnten. In Proben, welche am Ort der bakteriologischen Untersuchung selbst in technisch richtiger Weise, d. h. direkt aus dem Nasenrachenraum entnommen und sofort hinterher verarbeitet werden konnten, gestaltete sich das Resultat noch wesentlich günstiger, nämlich 93,8% positiver Befunde innerhalb der ersten Krankheitstage. Die analogen Verhältnisse verdienen naturgemäß ebenso eingehende Berücksichtigung bei der Beurteilung der Häufigkeit des Vorkommens der Meningokokken im Nasenrachenschleim gesunder Kokkenträger.

Die Meningokokken verschwinden aus dem Nasenrachenraum der Genickstarrekranken häufig etwa von der 3. Woche nach dem

Krankheitsbeginn fast vollständig (v. Lingelsheim[13]). Die längste bisherige Beobachtungsdauer betrug in einem Falle ein Vierteljahr (v. Lingelsheim[13]). Durch diese Beobachtungen ist jedoch die Frage, wie lange Genickstarrerekonvaleszenten die Krankheitserreger im Nasenrachenraum beherbergen können, noch keineswegs abgeschlossen. Es ist im Gegenteil im epidemiologischen Interesse außerordentlich erwünscht, hierüber durch weitere gelegentliche Untersuchungen noch möglichst weitgehende Erfahrungen zu sammeln.

Eine eingehende Berücksichtigung verdient in ätiologischer Beziehung das Vorkommen der Meningokokken im Sektionsmaterial von Genickstarrefällen. Councilman, Mallory & Wright[82] konnten unter 35 Sektionen 31 mal Meningokokken nachweisen. Albrecht & Ghon[11] untersuchten von 1896—1901 30 zur Obduktion gekommene Fälle mit 22 positiven Ergebnissen. Bettencourt & França[12] fanden Meningokokken kulturell zweimal im perikarditischen, einmal im pleuritischen Exsudat, nicht dagegen im Herzblut der Leichen. Rautenberg[10] konnte in einem zur Sektion gekommenen Falle Meningokokken im Meningealeiter kulturell nachweisen. In den Organen gelang der Nachweis nicht. Weichselbaum & Ghon[18] züchteten, wie schon erwähnt, den Meningococcus neuerdings einmal aus frischen endokarditischen Effloreszenzen. Bei sieben Sektionen hatten sie außerdem im ganzen sechsmal positive Kulturergebnisse. v. Drigalski[87] giebt an, Meningokokken in einem Falle im Halsmark und in der entzündeten Lunge (neben Pneumokokken) gefunden zu haben. Wintersteiner[100] erwähnt einen Fall von metastatischer Ophthalmie bei Cerebrospinalmeningitis, in welchem Albrecht & Ghon im Glaskörper Meningokokken kulturell nachweisen konnten. In 31 frisch zur Sektion gekommenen Fällen von epidemischer Genickstarre fand v. Lingelsheim[13] jedesmal, d. h. in 100% der Fälle, Meningokokken, und zwar 23 mal in dem Meningealeiter in Reinkultur. Von den einzelnen Befunden sind besonders zu erwähnen der Nachweis im Herzblut dreimal, in der Milz und in bronchopneumonischen Herden je zweimal und im eitrigen Pleuraexsudat einmal. Die Befunde von Flügge[14] an Sektionsmaterial betreffen insgesamt 42 Fälle, bei welchen Meningokokken 23 mal nachgewiesen wurden (Hirnhaut, Cerebraleiter, Punktionsflüssigkeit).

Aus diesen Zahlen, insbesondere den Befunden v. Lingelsheims, geht hervor, daß die Meningokokken in frischem Sektionsmaterial, wie es scheint, regelmäßig und zwar sehr oft in Reinkultur nachweisbar sind. Diese Tatsache spricht in außerordentlich hohem Maße für die ätiologische Bedeutung der Meningokokken. Andererseits läßt ein Vergleich der zahlenmäßigen Befunde v. Lingelsheims mit denen anderer Autoren aber auch erkennen, daß man nur den Ausfall der Untersuchungen von absolut frischem Material einwandsfrei kritisch verwerten kann. Es sei bei dieser Gelegenheit daran erinnert, daß noch zu Beginn der letzten großen oberschlesischen Epidemie verschiedene namhafte Autoren sich über die ätiologische Bedeutung des Weichselbaumschen Coccus für die epidemische Genickstarre sehr skeptisch ausgesprochen haben. Westenhoeffer[26] sprach damals sogar den Meningococcus direkt für ein sekundäres Begleitbakterium des noch unbekannten eigentlichen Erregers an. Auf Grund der oben mitgeteilten Befunde, die wir der Hauptsache nach den mit der genannten Epidemie verbundenen Forschungen zu verdanken haben, sind wir jedoch berechtigt, den Weichselbaumschen Diplococcus als den Erreger der epi-

demischen Genickstarre anzusehen (KIRCHNER[1, 123], v. LINGELSHEIM[13], WEICHSELBAUM[86], KOLLE & WASSERMANN[15] u. a.). Es wäre, wie KIRCHNER betont, jedenfalls im höchsten Grade wunderbar, wenn bei der überwiegenden Mehrzahl der Genickstarrefälle der Meningococcus sich immer gerade als Begleitbakterium finden sollte, und zwar sehr oft, in Reinkultur, während er bei anderen Erkrankungen bisher nicht nachgewiesen ist. Dazu kommt, daß es bisher nur immer gelungen, den Coccus im Nasenrachensekret Gesunder zu finden, welche zu Kranken in Beziehungen gestanden hatten (v. LINGELSHEIM[13], FLÜGGE[14], OSTERMANN[17], KOLLE & WASSERMANN[15]). Die hiervon scheinbar abweichenden Befunde von KUTSCHER[21] sind wahrscheinlich durch Kokkenträger zu erklären. Die Zweifel an der ätiologischen Bedeutung des Meningococcus wurden auch hauptsächlich deshalb laut, weil der Nachweis desselben nicht in allen Fällen von Genickstarre gelang und weil häufig statt seiner bei typischen Fällen der Krankheit andere Bakterien, oft in Reinkultur, gefunden wurden.

Der häufig mißlungene Nachweis des Meningococcus erklärt sich zwanglos dadurch, daß letzterer in vielen Fällen im Leichenmateriale infolge der Fäulnis, im Nasenrachensekret außerhalb des Körpers infolge Eintrocknung schnell zugrunde geht. Im Lumbalsekret ist er, namentlich in der späteren Krankheitszeit, nur sehr spärlich vorhanden. MANTEUFEL[89] konnte in einem Falle mit positivem mikroskopischen Befund bereits 4 Stunden nach dem Tode die Meningokokken nicht mehr in der Leiche kulturell nachweisen. Die Meningokokken werden deswegen auch, vor allem aber, weil sie gegen äußere schädliche Einflüsse sehr wenig widerstandsfähig sind, von etwa gleichzeitig in dem Untersuchungsmaterial vorhandenen Begleitbakterien oder zufälligen Verunreinigungen sehr leicht überwuchert. Aus diesem Grunde fallen Kulturversuche des Meningococcus aus genickstarreverdächtigem Material nicht allein oft negativ aus, sondern man erhält häufig andere Bakterien, welche scheinbar in Reinkultur in dem untersuchten Substrat vorhanden waren. Diese Bakterien können, wenn es sich z. B. um Lumbalsekret handelt, entweder von der Nasenrachenhöhle aus ebenso wie der Meningococcus in den Cerebrospinalkanal eingewandert sein (Begleitbakterien oder Sekundärinfektion), oder es kann sich um von der Haut stammende der Lumbalflüssigkeit beigemischte zufällige Verunreinigungen handeln.

Die Häufigkeit des Vorkommens und die Arten der neben dem Meningococcus aus dem Lumbalsekret Lebender oder aus Sektionsmaterial isolierten Bakterien werden aus folgenden Angaben ersichtlich. BETTENCOURT & FRANÇA fanden in 271 Fällen von epidemischer Genickstarre in der Lumbalflüssigkeit jedesmal Mennigokokken in Reinkultur, dagegen in drei anderen Fällen von Meningitis je einmal Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken. SCHOTTMÜLLER[88] fand unter 49 Fällen je einmal Tuberkelbazillen, Streptococcus mucosus und Pneumokokken. HEYMANN[101] beobachtete neben Meningokokken wiederholt Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, letztere besonders öfters allein (von 51 Fällen 18 mal). WALL[102] fand in 22 Fällen Meningokokken in Reinkultur, viermal mit Staphylokokken, zweimal mit Pneumokokken, dreimal mit Influenzabazillen zusammen. In sieben Fällen, in denen während des Lebens WEICHSELBAUMsche Meningokokken festgestellt waren, ergab die Sektion außerdem allgemeine Miliartuberkulose. SACQUEPÉE[103] konnte in den ersten Tagen der Krankheit den

Meningococcus meist in Reinkultur nachweisen, erst später traten Staphylokokken als sekundäre Infektionserreger auf.

LEWKOWICZ[90] fand Meningokokken einmal mit Miliartuberkulose zusammen. JUNDELL[104] konnte in acht anscheinend sporadischen Fällen dreimal Meningokokken, zweimal Pneumokokken und einmal Streptokokken nachweisen. WEYL[64] und KOB[65] hatten bei den von ihnen mitgeteilten Fällen neben dem echten Meningococcus, wie aus der Beschreibung ihrer Kulturen hervorgeht, anscheinend den sogenannten Diplococcus crassus, einen grampositiven Coccus in Händen, desgleichen konnte LESCHZINER[93] diesen Coccus neben dem Meningococcus aus dem Lumbalsekret isolieren. FLÜGGE[14] fand in 44 untersuchten positiven Proben von Cerebrospinalflüssigkeit in den meisten Fällen den Meningococcus anscheinend in Reinkultur, in einzelnen Fällen war er von anderen Bakterien — Staphylokokken, Pneumokokken, Diplobazillen, grampositiven Diplokokken, Diphteriebazillen ähnlichen Stäbchen — begleitet. Einmal wurden aus der Lumbalflüssigkeit einer Meningitisleiche Pneumokokken neben Meningokokken isoliert. v. LINGELSHEIM[13] konnte öfter sowohl im Leichenmaterial als auch im Lumbalsekret neben dem echten WEICHSELBAUMschen Diplococcus eine große Reihe anderer Bakterien kulturell nachweisen. (Diplococcus crassus, Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken, Streptococcus mucosus, Diplococcus mucosus, Diplococcus flavus, Micrococcus cinereus und schließlich gramnegative Stäbchen.) Verfasser erhielt in mehreren Fällen aus der Punktionsflüssigkeit teils den Meningococcus in Reinkultur, teils neben Staphylokokken, in einem Falle den Diplococcus crassus in Reinkultur.

Aus den mitgeteilten Befunden geht, um noch einmal kurz zusammenzufassen, hervor, daß in der Punktionsflüssigkeit bei Genickstarrekranken oder -leichen, oder in den Organen von an Genickstarre Gestorbenen eine große Anzahl Bakterien neben dem spezifischen Erreger vorkommen kann, daß aber andererseits in frischen Fällen mit großer Regelmäßigkeit der WEICHSELBAUMsche Meningococcus gefunden wird. Für das Gelingen des kulturellen Nachweises der Meningokokken kommen in erster Linie drei Punkte in Betracht: die möglichst frische Verarbeitung des Untersuchungsmateriales, der Zeitpunkt der Entnahme des letzteren — unter Umständen sehr schnelles Verschwinden des Erregers aus dem infizierten Organismus — und die Wahl einer geeigneten Züchtungsmethode (s. weiter unten). Bei genügender Berücksichtigung dieser Punkte gelingt der Nachweis des Meningococcus in den allermeisten Fällen. Man muß deshalb heute die spezifische ätiologische Bedeutung des WEICHSELBAUMschen Diplococcus für die übertragbare Cerebrospinalmeningitis als feststehend betrachten. Die epidemische Genickstarre rückt damit, soweit es sich um den jedesmaligen Nachweis des Krankheitserregers im einzelnen Falle handelt, in die große Reihe der gut ätiologisch charakterisierten, durch einen spezifischen Krankheitserreger hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Inwieweit die andere von R. KOCH grundsätzlich aufgestellte Forderung für die ätiologische Anerkennung eines Bacteriums, die experimentelle Erzeugung des klinischen Krankheitsbildes durch die Reinkultur des angeschuldigten Erregers an geeigneten Tieren, bei den Meningokokken erfüllt ist, wird weiter unten zu besprechen sein.

II. Morphologie, Färbbarkeit, kulturelles Verhalten, bakteriologische Diagnose, Widerstandsfähigkeit, Tierpathogenität, Giftwirkung.

1. Morphologie und Färbbarkeit.

Die morphologischen und färberischen Eigenschaften des Micrococcus meningitidis cerebrospinalis sind bereits durch WEICHSELBAUM[5] in seinen ersten Veröffentlichungen über diesen Gegenstand ausführlich erörtert (vgl. auch dieses Handbuch, Bd. III). Es erübrigt sich daher, hierauf an dieser Stelle nochmals genauer einzugehen. Es handelt sich, um nur das Notwendigste noch einmal kurz zusammenzufassen, bei dem Meningococcus Weichselbaum um einen Diplococcus, welcher im allgemeinen im mikroskopischen Bilde die größte Ähnlichkeit mit dem Gonococcus besitzt. Sowohl in mikroskopischen Ausstrichpräparaten von Lumbalsekret, als auch namentlich in Kulturen sind die Kokken in der Regel in Paaren angeordnet (Semmelform). Charakteristisch ist die Verschiedenheit der Korngröße und -form, sowie der Färbbarkeit der einzelnen Individuen. So findet man namentlich, sogar schon in jungen (24 Std.) Kulturen sehr häufig Riesenkokken, welche oft sehr stark gefärbt erscheinen, neben mittelgroßen und kleineren Formen, ferner fast stets schwach, oft nur schattenhaft und unregelmäßig gefärbte Involutionsformen. Auch die erwähnten Riesenkokken scheinen Degenerationsformen darzustellen. In 48 stündigen Kulturen sind diese Erscheinungen regelmäßig sehr deutlich ausgeprägt. Ferner ist charakteristisch für den Meningococcus in Kulturen die Bildung von Tetraden. Diese Tetradenbildung ist eine so konstante Eigenschaft des Meningococcus, daß man sie mit ziemlicher Sicherheit differentialdiagnostisch gegenüber anderen ähnlichen Kokken — z. B. M. catarrhalis und flavus, bei denen sie fehlt — verwerten kann. Kettenbildung bei Meningokokken, welche von einigen Autoren beschrieben wird (JÄGER[44–47], HEUBNER[49], SORGENTE[51, 52], DE PADUA & LEPIERRE[54]), kommt bei einwandsfreien Stämmen nicht vor oder stellt, falls es sich um ganz kurze Ketten handelt, ein zufälliges, beim Anfertigen (Ausstreichen) der Präparate entstandenes Kunstprodukt dar (BETTENCOURT & FRANÇA[12], KOLLE & WASSERMANN[15], v. LINGELSHEIM[13], FLÜGGE[14] u. a.). Die intrazelluläre Lagerung des Meningococcus im Körper der Erkrankten ist zwar in vielen Fällen ausgesprochen, aber durchaus nicht in jedem Falle charakteristisch für dieses Bacterium. Die Meningokokken werden im Lumbalsekret häufig, in manchen Fällen sogar ausschließlich, auch außerhalb der Leukocyten gefunden (v. LINGELSHEIM[13], FLÜGGE[14] u. a.). Andrerseits aber teilt der Meningococcus die Eigenschaft der gelegentlichen intrazellulären Lagerung, welche lediglich ein Ausdruck des physiologischen Vorganges der Phagocytose bei Entzündungsvorgängen ist, im Lumbalsekret und besonders im Nasenrachenschleim mit einer großen Reihe anderer Kokken (Strepto-, Staphylokokken, Diplococcus crassus v. Lingelsheim, Micrococcus catarrhalis u.a.).

Bezüglich der Färbbarkeit ist zu bemerken, daß sich der Meningococcus mit den basischen Anilinfarben schnell und leicht färbt. Gegen die GRAMsche Färbung verhält er sich stets negativ (WEICHSELBAUM[5], ALBRECHT & GHON[11], BONHOFF[85], BETTENCOURT & FRANÇA[12], RIST[6],

Schottmüller[88], Lord[19], Lewkowicz[90], Mariotti-Bianchi[91], Cochez & Lemaire[32], Jacobitz[22], Jochmann[17], v. Lingelsheim[13], Flügge[14], Kolle & Wassermann[15], Martini & Rhode[32], v. Drigalski[87], Leschziner[93], Collins[99], Küster[19], Kutscher[21]). Gegenteilige Beobachtungen anderer Autoren, welche ein wechselndes Verhalten des Meningococcus gegenüber der Gramschen Färbung auf den etwaigen Einfluß des Nährbodens oder das Alter der Kulturen zurückführen wollten (Heubner[49, 56], Jäger[41—47], Rautenberg[10], Michaelis[58], de Padua & Lepierre[54], Sorgente[51, 52], Weyl[64], Kob[65]), beruhen höchstwahrscheinlich darauf, daß die betreffenden Untersucher neben dem echten Meningococcus noch andere Diplokokken (grampositive) oder überhaupt keine Meningokokken in Händen hatten. So verhält sich namentlich der häufig neben dem Meningococcus sowohl im Lumbalsekret als auch im Nasenrachenschleim gefundene, im großen und ganzen grampositive sogenannte Diplococcus crassus (v. Lingelsheim[13]) oft der Gramfärbung gegenüber wechselnd, so daß man gerade bei dieser Bakterienart häufig neben positiv gefärbten Kokken auch solche findet, welche die Kontrastfärbung annehmen. Die Mitteilung von Weichselbaum[5] und Albrecht & Ghon[11], daß ihre Meningokokken trotz jahrelanger künstlicher Fortzüchtung durchaus streng ihre ursprünglichen Eigenschaften, namentlich aber ihr gramnegatives Verhalten bewahrt hätten, kann Verfasser auf Grund eigener Beobachtung an einer großen Reihe von im Institut für Infektionskrankheiten nunmehr bereits 2 Jahre fortgezüchteten Stämmen durchaus bestätigen.

Eine unerläßliche Bedingung für den richtigen Ausfall der Gramschen Färbung ist naturgemäß die sachgemäße Handhabung derselben. Die Ausstrichpräparate müssen in gleichmäßig dünner Schicht angefertigt sein, da es sonst wohl zuweilen, namentlich bei etwas schwacher Entfärbung, vorkommen kann, daß an sehr dicken Stellen des Präparates einige Kokken nicht die Gegenfärbung annehmen. Es ist empfehlenswert, bei der Anfertigung von Grampräparaten sicher grampositive Bakterien (z. B. Staphylokokken) zur Kontrolle daneben zu färben.

Zur Anstellung der Gramschen Färbung empfiehlt sich folgendes Verfahren (vgl. Kolle & Wassermann[15]):

1. Karbolgentianaviolett 3 Minuten (1 g Gentianaviolett, 10 ccm Alkohol, 100 ccm 5 proz. Phenollösung.
2. Lugolsche Lösung $1^1/_2$ Minuten (1 Jod, 2 Jodkali, 300 Wasser).
3. Entfärbung in 3 proz. Aceton-Alkohol einige Sekunden.
4. Abspülen mit Wasser, Trocknen.
5. Gegenfärbung in verdünnter Karbolfuchsinlösung etwa 10 Sek.

Auch das von v. Lingelsheim[13] angewandte und empfohlene Verfahren der Gramfärbung (Karbolgentiana 30 Sekunden, Lugol 30 Sekunden, Absol. Alkohol 30 Sekunden, Wasserspülung, gut Trocknen, Gegenfärben) gibt sehr gute, sichere Resultate.

2. Kulturelles Verhalten.

Das Wachstum des Meningococcus erfolgt in künstlichen Kulturen nur bei Temperaturen über 25° C, am besten bei 37° C, niemals bei Zimmertemperatur (Weichselbaum[5], Albrecht & Ghon[11], Cochez & Lemaire[32], Bettencourt & França[12], Schottmüller[88], Jochmann[17],

Rautenberg[10], v. Lingelsheim[13], Flügge[14], Kolle & Wassermann[15] u. a.). Die höchste Temperatur, bei welcher noch Wachstum zustande kommt, beträgt nach Albrecht & Ghon[11] 42° C, nach v. Lingelsheim 43° C. Das Wachstum ist streng aërob (Albrecht & Ghon[11], Bettencourt & França[12], v. Lingelsheim[13]). Zur Gewinnung von Kulturen aus dem menschlichen Körper und für die Fortzüchtung der ersten Generationen auf künstlichem Nährsubstrat empfiehlt sich unter allen Umständen die Benutzung von Nährböden, welche genuines tierisches, am besten menschliches Eiweiß enthalten.

In erster Linie kommt für die Kultivierung aus Untersuchungsmaterial Agar in Betracht, welcher mit menschlicher Ascites- bezw. Hydrocelenflüssigkeit oder Pleuraexsudat versetzt ist (Bettencourt & França[12], Jäger[18], v. Lingelsheim[13], Kolle & Wassermann[15], Heymann[101], Jochmann[17]). Die Benutzung von Ascitesagar (1 Teil Ascites, 3 Teile Agar, dem man nach Jochmann[17] eventuell $1^1/_2$% Traubenzucker zusetzen kann) erleichtert die Auffindung etwa vorhandener Meningokokken ganz wesentlich wegen der charakteristischen Beschaffenheit der Oberflächenkolonien auf diesem Nährboden. Sobald die Kolonien (auf Verdünnungsplatten) nicht zu eng stehen, erscheinen sie hier nach 24 Stunden als runde, grau durchscheinende, mattfeuchtglänzende, leicht erhabene Scheiben mit einem Durchmesser von 1—3 mm, welche bei makroskopischer Betrachtung mit Vibrionenkolonien die größte Ähnlichkeit besitzen. Bei der Betrachtung mit schwacher Vergrößerung sind die Kolonien gelb durchscheinend, kreisrund, homogen. Der Rand ist meist glatt, zuweilen leicht gewellt. Die Kolonie läßt sich leicht abstechen und in Bouillon oder Kochsalzlösung verreiben. Nach 48stündigem Wachstum bei 37° haben die Kolonien häufig einen Durchmesser von etwa 3—4 mm erreicht. Das Centrum derselben ist leicht erhaben, oft zu dieser Zeit, gewöhnlich aber erst etwas später, bräunlich gefärbt. Um das Centrum herum findet sich eine etwas flachere periphere Zone (Bettencourt & França[12], v. Lingelsheim[13], Heymann[101], Jochmann[17], Kutscher[21]). Die von Bettencourt & França[12] zuerst beobachteten, sowie von Rautenberg[10] und Jagobitz[22] später ebenfalls beschriebenen sogenannten kristallinischen Auflagerungen der Kolonien sind für den Meningococcus nicht charakteristisch. Sie können fast regelmäßig auch bei anderen, namentlich den in dem Nasenrachensekret vorkommenden Diplokokken (Diploc. flavus) beobachtet werden (Kutscher[21]). Strichkulturen auf schräg erstarrtem Ascitesagar bilden in 18—20 Stunden bei 37° einen grau durchscheinenden, matt glänzenden homogenen, recht üppigen Rasen, welcher häufig einen leicht gewellten Rand und einzelne seitwärts liegende Kolonien zeigt. Mit der Platinöse abgehoben, erscheint die Kulturmasse der auf Ascitesagar gewachsenen Meningokokken grauweiß ohne Pigment.

Ein ähnlich gutes, wenn auch weniger üppiges Wachstum läßt sich erzielen auf Wassermanns Nutroseserum und auf Serumagar (Manteufel[89], Schottmüller[88], Jochmann[17], v. Lingelsheim[12]). Auf dem Löfflerschen Diphtherienährboden, der von manchen Seiten empfohlen wird (Rautenberg[10], Jochmann[17], Jäger[48]), bildet der Meningococcus kleinere, kompaktere Kolonien als auf Ascitesagar. Das Wachstum auf Löfflerserum ist schleimigzähe, beinahe schmierig, so daß sich die Kulturmasse kaum vom Nährboden abstreichen läßt. Der von Kal-

BERLAH[68] gemachte Vorschlag, zur Vermeidung der durch ev. Abkühlung des Untersuchungsmateriales herbeigeführten Schädigung der Meningokokken möglichst reichliche Mengen von Lumbalflüssigkeit direkt in Löfflerserumröhrchen aufzufangen, dürfte sich nur dann zur Ausführung empfehlen, wenn man sich durch eine mikroskopische Untersuchung des Materiales vergewissert hat, daß dasselbe neben Meningokokken keine Bakterien enthält, welche die letzteren leicht überwuchern können (Diploc. crassus, Staphylokokken). Besonders die Blutnährböden (Blutagar, Blutbouillon) eignen sich nach SCHOTTMÜLLER[88] und LENHARTZ[41], sowie SALOMON[95], COCHEZ & LEMAIRE[32], MARTINI & ROHDE[38] zur Kultivierung der Meningokokken. JOCHMANN[17] empfiehlt einen Blutagar aus 5 ccm Agar und 3 ccm flüssigem Menschenblut. MARTINI & ROHDE[38] konnten Meningokokken direkt aus Krankenblut züchten, indem sie 20 ccm Blut auf drei Röhrchen Bouillon verteilten. Auf Blutagar bildet sich ein grauvioletter Belag, dessen Farbe auf den genannten Nährboden gegossener Milch ähnlich sieht und der hierdurch ein charakteristisches Aussehen erhält (SCHOTTMÜLLER[88]).

Gewöhnlicher Agar eignet sich sehr wenig zur Fortzüchtung des Meningococcus. Das Wachstum erfolgt hier nur sehr spärlich, oft erst nach 2—3 Tagen (ALBRECHT & GHON[11], WEICHSELBAUM[5], SALOMON, COCHEZ & LEMAIRE[32], BETTENCOURT & FRANÇA[12], SCHOTTMÜLLER[88], MARIOTTI-BIANCHI[91], KOLLE & WASSERMANN[15], JOCHMANN[17]). Die Kolonien sind, wenn überhaupt Wachstum eintritt, meist klein, punktförmig, ohne charakteristisches Aussehen. Besser geeignet erscheint für die Fortzüchtung, wenigstens in späteren Generationen, ein mit Pepton Chapoteaut (2%) hergestellter Agar, dem man eventuell 1—2% Traubenzuckeragar zusetzen kann. Es gelingt in der Regel, länger fortgezüchtete Meningokokken auf diesem Nährboden zu üppigem Wachstum zu bringen (KOLLE & WASSERMANN[15], KUTSCHER[21]). Meistens gehen auf Chapoteautagar, wie auf gewöhnlichem Agar, bei der ersten Abimpfung nur dicht über dem Kondenswasser einige große, konfluierende Kolonien an, von denen aus sich dann durch weitere Übertragung reichlichen Impfmateriales leicht ein weiteres Wachstum erzielen läßt (KOLLE & WASSERMANN[15], V. LINGELSHEIM[13]). Auf Chapoteautagar bilden die Meningokokken durchscheinende zarte Kolonien von graugelblicher Farbe. Der Rasen der Strichkultur sieht grauweiß bis gelblichgrau aus. Die abgehobene Kulturmasse hat auf der Öse meist einen bräunlichen Farbenton. Dieser tritt besonders hervor bei Zusatz von Traubenzucker. Auf Neutralrotagar nimmt die Kultur nach BETTENCOURT & FRANÇA[12] eine leichte Rosafärbung an; der Nährboden selbst wird nicht verändert. Auf Gelatine erfolgt bei Zimmertemperatur kein Wachstum (ALBRECHT & GHON[11], WEICHSELBAUM[5], SCHOTTMÜLLER[88], RAUTENBERG[10], KOLLE & WASSERMANN[15], KUTSCHER[21] u. a.), dagegen wohl bei 37° unter Kahmhautbildung wie in flüssigen Nährböden (BETTENCOURT & FRANÇA[12]). Auf Kartoffeln entsteht ein sehr zartes, kaum wahrnehmbares Wachstum, das meist erst durch ein mikroskopisches Klatschpräparat bemerkbar wird (BETTENCOURT & FRANÇA[12]). Einige Stämme scheinen dagegen nach mehreren Tagen einen deutlichen, saftigen bräunlichen Belag zu bilden (SCHOTTMÜLLER[88], JACOBITZ[22]). Die Verschiedenheit dieser Beobachtungen hängt wahrscheinlich, wie WEICHSELBAUM bereits betont, von der verschiedenen Reaktion der Kartoffel ab.

In Bouillon findet meistens, aber nicht immer (SCHOTTMÜLLER[88]) geringes Wachstum unter allmählich zunehmender diffuser Trübung und Bildung eines deutlichen Bodensatzes statt (ALBRECHT & GHON[11], SCHOTTMÜLLER[88], JACOBITZ[22], MANTEUFEL[89], JOCHMANN[17], v. LINGELSHEIM[13]). Indolbildung wird nicht beobachtet (ALBREHT & GHON[11], BETTENCOURT & FRANÇA). Nach 3—4 tägigem Wachstum bildet sich bei ruhigem Stehenlassen der Kulturen in den meisten Fällen eine feine bröckelige Kahmhaut an der Oberfläche der Bouillon (ALBRECHT & GHON[11], WEICHSELBAUM[5], BONHOFF[85], BETTENCOURT & FRANÇA[12], SCHOTTMÜLLER[88], MANTEUFEL[89], KUTSCHER[21]). In älteren Bouillonkulturen tritt allmählich eine Klärung der oberen Flüssigkeit ein (MANTEUFEL[89], SCHOTTMÜLLER[88]). Besonders gutes Wachstum namentlich etwas älterer Kulturen sah v. LINGELSHEIM[13] in Ascitesbouillon (1 + 3). In Milch erfolgt geringes Wachstum ohne Gerinnung (WEICHSELBAUM[5], ALBRECHT & GHON[11], BETTENCOURT & FRANÇA[12], SCHOTTMÜLLER[88], v. LINGELSHEIM[13]). Lackmusmolke wird bei geringer Entwicklung der Meningokokken ohne Farbenumschlag nur leicht getrübt (BETTENCOURT & FRANÇA[12], JACOBITZ[22]). Glyzerinzusatz zum Nährboden wirkt nicht begünstigend (ALBRECHT & GHON[11]), bei stärkerem Zusatz sogar direkt hemmend (2—3%), bei 10% sistierend (BETTENCOURT & FRANÇA[12]). v. LINGELSHEIM[13] fand Zusatz bis zu 2% Glyzerin ohne Einfluß auf das Wachstum. Der Zusatz von 2—5% Traubenzucker wirkt wachstumsbefördernd (ALBRECHT & GHON[11]).

Die Reaktion der Nährböden für den Meningococcus soll nach den ursprünglichen Angaben WEICHSELBAUMS[5] und ALBRECHT & GHONS möglichst neutral sein. BETTENCOURT & FRANÇA[12] sahen das beste Wachstum in Bouillon, der $^1/_5$—$^2/_5$ der zur völligen Neutralisierung ausreichenden Normalsodalösung zugesetzt war. Gutes Wachstum erfolgt indes ohne Zweifel auch auf deutlich alkalischen Nährböden, sobald sich die Meningokokken der Reaktion und Zusammensetzung des Nährbodens angepaßt haben (KOLLE & WASSERMANN[15]). Nach v. LINGELSHEIM[13] wurden ebenfalls, namentlich bei Zusatz von Ascitesflüssigkeit zum Nährboden, ziemliche Abweichungen von der neutralen Reaktion noch gut vertragen. Das Wachstumsoptimum konnte hier festgestellt werden, wenn etwa nur $^1/_2$ der natürlichen Säure der Bouillon ausgeglichen war. Auf Agar ohne Asciteszusatz waren die Meningokokken bedeutend empfindlicher gegen Schwankungen der Reaktion; hier lag das Optimum dem Neutralpunkte näher.

Das Vergärungsvermögen der Meningokokken verschiedenen Zuckerarten gegenüber benutzt v. LINGELSHEIM[13] neuerdings mit gutem Erfolge zur Differentialdiagnose zwischen diesen und verschiedenen anderen gramnegativen, namentlich im Nasenrachensekret vorkommenden Kokkenarten.

v. LINGELSHEIM[13] stellt von den auf Vergärbarkeit zu untersuchenden Zuckerarten 10proz. Lösungen in KUBEL-TIEMANNscher Lackmuslösung her, welche in Reagensgläsern zu je 10 ccm behufs Sterilisierung 2 Minuten im Wasserbade bei 100° erhitzt werden. Nach dem Abkühlen werden zu je 10 ccm 0,5 ccm Normalsodalösung hinzugefügt. Von dieser sterilisierten und alkalisierten Zucker-Lackmuslösung werden 1,5 ccm zu je 13,5 ccm flüssigem Ascitesagar (1 Teil Ascites, 3 Teile Agar) zugesetzt und der nun fertige Nährboden in Petrischalen gegossen. Nach dem Erstarren wird eine Öse der zu prüfenden Kultur auf dem Nährboden verteilt. Bei dieser Versuchs-

anordnung sind Meningokokken imstande, Maltose und Dextrose zu vergären, d. h. den Nährboden durch ihr Wachstum rot zu färben, alle übrigen geprüften Zuckerarten (Lävulose, Galaktose, Mannit, Dulcit, Rohrzucker, Milchzucker, Inulin) werden nicht angegriffen. (Wachstum blau.)

Diese Beobachtung, welche Verfasser in vielen Versuchen vollkommen bestätigen konnte, ist wichtig für die Differentialdiagnose anderen in dem Nasenrachenraume vorkommenden gramnegativen Kokkenarten gegenüber. Der Micrococcus catarrhalis vergärt überhaupt keine der angegebenen Zuckerarten, während mehrere Flavusarten wiederum außer Maltose und Dextrose noch Lävulose angreifen. Eine Flavusart (Dipl. flav. III. v. Lingelsheim) zeigt allerdings dieselbe Reaktion wie der Meningococcus, jedoch in viel geringerem Grade. Der schon öfter erwähnte Diplococcus crassus (Jägerscher Meningococcus) vergärt außer Dextrose und Maltose noch Galaktose, Lävulose, Rohrzucker und Milchzucker (v. Lingelsheim). Es kommen nach neueren Untersuchungen v. Lingelsheims und von Kutscher & Hübener*) jedoch im Nasenrachensekret von Gesunden gramnegative Diplokokken vor, welche sich weder durch das Wachstum auf verschiedenen Nährböden, noch durch das Vergärungsvermögen den verschiedenen genannten Zuckerarten gegenüber von echten Meningokokken, wohl aber durch die Immunitätsreaktionen von diesen unterscheiden lassen. Diese Kokken würde man am besten als Pseudomeningokokken von den Weichselbaumschen Diplokokken abtrennen.

3. Die bakteriologische Diagnose.

Für die bakteriologische Diagnose der übertragbaren Genickstarre kommt die Untersuchung des Lumbalsekretes bzw. Blutes sowie Nasenrachensekretes intra vitam, sowie des Leichenmateriales in Betracht. Das zu untersuchende Material muß in jedem Falle wegen der Gefahr des relativ schnellen Absterbens der Krankheitserreger außerhalb des menschlichen Körpers möglichst bald nach der Entnahme, unter Vermeidung jeglichen unnötigen Zeitverlustes bakteriologisch untersucht werden.

Der mikroskopische Nachweis gramnegativer, mit allen charakteristischen Merkmalen der Meningokokken ausgestatteter Diplokokken erlaubt nur im Lumbalsekret mit einiger Wahrscheinlichkeit eine positive Diagnose. Daher ist es notwendig, die bakteriologische Diagnose in jedem Falle durch den kulturellen Nachweis der Meningokokken zu stützen. Letzterer führt oft noch zum Ziel in Fällen, wo der mikroskopische Befund negativ war.

Man geht hierbei am besten in der Weise vor, daß man möglichst große Mengen des zentrifugierten Lumbalsekretes (Bodensatz) oder Eiters auf eine Serie, 2—3 Platten, von frisch bereitetem, schwach alkalischem Ascitesagar gleichmäßig mit einem Platin- bzw. Glasspatel verteilt. Es ist wegen der leicht entstehenden Verunreinigungen durchaus zweckmäßig, nur vorher durch 24 stündige Bebrütung bei 37° auf Sterilität geprüfte Platten zu verwenden. Die beschickten Ascitesagarplatten werden nach 20—24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank (37°) auf verdächtige Kolonien untersucht. Kolonien gramnegativer Diplokokken von charakteristischem Aussehen werden auf Ascitesagarröhrchen übertragen und nach weiterer 24 stündiger Bebrütung durch die Agglutinationsprobe, sowie die von v. Lingelsheim[13] an-

*) Noch nicht veröffentlicht.

gegebene Prüfung verschiedenen Zuckerarten gegenüber — im allgemeinen genügen hierfür Maltose, Dextrose und Lävulose — identifiziert. Finden sich nach 24 stündiger Bebrütung der Platten keine verdächtigen Kolonien, so empfiehlt es sich, dieselben nochmals für weitere 20 bis 24 Stunden im Brutschrank zu belassen. Man schützt hierbei zweckmäßig die Platten gegen Austrocknung, indem man ein in sterilem Wasser angefeuchtetes passendes Stück Fließpapier in den Deckel einlegt. Oft zeigen solche Platten nun nach 48 stündiger Bebrütung noch Wachstum von Meningokokken.

Für die bakteriologische Untersuchung des Blutes empfiehlt es sich, das mittelst steriler Venenpunktion nach gründlicher Reinigung und Desinfektion der Haut entnommene Blut, etwa 20 ccm (Martini & Rohde[38]) in einer Anzahl, etwa vier Bouillonkölbchen, am besten Ascitesbouillon (vorherige Probebebrütung, ob steril!) zu verteilen. Das Wachstum der Meningokokken in flüssigen Nährböden erfolgt in der Regel zunächst sehr spärlich. Sind nach 24—72 stündiger Bebrütung der Kölbchen mikroskopisch gramnegative Diplokokken nachweisbar, so erfolgt weitere Aussaat mehrerer großer Ösen auf Ascitesagarplatten zur weiteren bakteriologischen Identifizierung der Kokken und Gewinnung von Reinkulturen.

Wesentlich schwieriger als die Züchtung aus Lumbalsekret bzw. Blut ist die Isolierung der Meningokokken aus Nasenrachensekret. Die Entnahme des Untersuchungsmateriales geschieht am zweckmäßigsten durch den Arzt selbst mittelst eines mit sterilem Wattebausch armierten, biegsamen Zinkdrahtes (Sonde) von der Mundhöhle aus. Die Sonde wird in den oberen Teil des Cavum pharyngonasale bis in die Gegend der Rachentonsille hinter dem weichen Gaumen in die Höhe geschoben (Westenhoeffer[26], Flügge-Ostermann[11], Kutscher[21]). Diese Art der Entnahme des Nasenrachensekretes hat vor derjenigen von der Nase her den Vorteil, daß sie sich auch bei kleineren Kindern bei einiger Übung ohne Schwierigkeiten ausführen läßt. Der Wattetupfer gelangt auf diese Weise mit Sicherheit bis in den oberen Nasenrachenraum, den eigentlichen Sitz der Meningokokken in der Rachenhöhle, hinein, und es besteht nicht die Gefahr, daß namentlich bei sich sträubenden Personen und bei engen Nasengängen (Kindern) der größte Teil des erlangten Sekretes beim Zurückziehen der Sonde wieder abgewischt wird. Zum Transport der so armierten und beschickten Drahtsonden in das Laboratorium empfiehlt es sich, dieselben analog den bei der Entnahme von Diphtheriematerial benutzten, mittels durchbrochenen Korkes in sterilen längeren Reagensgläsern zu befestigen.

Für die bakteriologische Meningokokkendiagnose aus dem Nasenrachenschleim ist stets und unter allen Umständen nur der kulturelle Nachweis der Erreger maßgebend. Mikroskopische Befunde, selbst intrazellulär gelagerter gramnegativer Diplokokken im Nasenrachensekret erlauben keinen Rückschluß auf den Meningokokkencharakter dieser Bakterien. Es steht fest, daß in dem Nasenrachenraum schon normalerweise, namentlich aber bei katarrhalischen Affektionen der oberen Luftwege, eine große Reihe gramnegativer Diplokokken, auch intrazellulär vorkommt, welche mikroskopisch nicht mit Sicherheit von Meningokokken zu unterscheiden sind (Weichselbaum[23], v. Lingelsheim[13], Flügge[14], Kolle & Wassermann[15], Ostermann[11], Kutscher[21]). Die intrazelluläre Lagerung der Diplokokken ist bei allen katarr-

halischen Affektionen der oberen Luftwege mit reichlicher Leukocytose keine spezifische Erscheinung für den Meningococcus, sondern lediglich als physiologischer Vorgang der Phagocytose aufzufassen. Zu den hier in Betracht kommenden Diplokokken gehören hauptsächlich der Micrococcus catarrhalis Pfeiffer, verschiedene Arten von Diplococcus flavus, der sogenannte Micrococcus siccus und Micrococcus cinereus. Namentlich den sehr ausführlichen Untersuchungen v. Lingelsheims[13], deren Ergebnisse Verfasser auf Grund zahlreicher eigener Untersuchungen bei Kranken und Gesunden durchaus bestätigen kann, verdanken wir in dieser Beziehung einen gründlichen Einblick in die Flora der meningokokkenähnlichen Bakterien des Nasenrachenraumes. Die genannten Diplokokkenarten sind sämtlich mit Sicherheit von den Meningokokken zwar nicht mikroskopisch, jedoch stets kulturell und durch die Agglutinationsprobe zu differenzieren.

Die kulturelle Untersuchung des entnommenen Nasenrachensekrets geschieht in der Weise, daß die Tupfer direkt auf einer Serie (2—3) Ascitesagarplatten möglichst gleichmäßig ausgestrichen werden. Ist bereits eine Eintrocknung des Sekrets an der Watte erfolgt — um letzteres nach Möglichkeit zu vermeiden, empfiehlt sich die Benutzung gewöhnlicher nicht entfetteter Watte —, so werden dieselben, am besten in etwas steriler Bouillon, auf der Originalplatte unter Ausdrücken erweicht und dann ausgestrichen. Die Durchmusterung der Platten erfolgt hier ebenfalls nach 20—24 bzw. 48 Stunden. Die Identifizierung verdächtiger Kolonien geschieht in der schon geschilderten Weise.

Für die Differentialdiagnose den obenerwähnten gramnegativen Diplokokken gegenüber kommen folgende Merkmale der einzelnen Kokkenarten in Betracht.

Der Micrococcus catarrhalis, welcher bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege fast regelmäßig im Nasenrachensekret gefunden wird, bildet auf der Ascitesagarplatte weißliche, ziemlich derbe Kolonien mit unebener, trockener Oberfläche, welche durchschnittlich etwas kleiner sind als gleichaltrige Meningokokkenkolonien. Bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung erscheinen sie nicht wie die Meningokokkenkolonien gelblich durchscheinend homogen, sondern braun und granuliert mit in der Regel unregelmäßig gezacktem Rand, welcher eine hellere Zone mit radiärer Anordnung der Zackenstrahlen aufweist. Charakteristisch für die Catarrhaliskolonie ist ihre trockene, zähe Konsistenz. Sobald man versucht, die Kolonie mit der Nadel abzustechen, verschiebt sie sich gewöhnlich in toto auf der Platte, wobei sie oft in einzelne Bröckelchen zerspringt (v. Lingelsheim[13]). Mikroskopisch zeigen sich gramnegative Kokken, die etwas größer sind als Meningokokken. Tetradenbildung fehlt bei gut entwickelten Kolonien ganz; der Diplokokkentypus ist weniger ausgesprochen als beim Meningococcus. Der M. catarrhalis wächst schon in den ersten Generationen gut auf gewöhnlichen Nährböden. Auf Ascitesagar bildet er einen weißen, dicken Rasen, der, ohne besondere Vorsichtsmaßregeln gegen Austrocknung, noch nach 8 Tagen übertragbar ist. Die weitere sichere Differenzierung vom Meningococcus gestattet sein Verhalten den verschiedenen Zuckerarten gegenüber, von denen er keine zu vergären imstande ist (v. Lingelsheim[13]), sowie die Agglutinationsprobe. Die meisten Catarrhalisstämme zeigen Spontanagglutination in Kochsalzlösung.

Von den erwähnten Diplococcus flavus-Arten bildet einer ein deutlich gelbes, der zweite ein goldgelbes Pigment, letzteres hauptsächlich auf

bluthaltigen Nährböden und Löfflerserum (v. LINGELSHEIM). Hierdurch sind sie in der Reinkultur sicher von Meningokokken zu trennen. Beide Arten wachsen gut auf gewöhnlichem Agar und vergären ferner zum Unterschied vom Meningococcus außer Maltose und Dextrose noch Lävulose. Die Unterscheidung der durchsichtigen Kolonien der ersten Art, die sich oft in Reinkultur im Rachensekret findet, von gleichalten Meningokokkenkolonien bei mikroskopischer Betrachtung mit schwacher Vergrößerung ist nicht mit Sicherheit möglich, wohl aber makroskopisch durch die Bildung des gelben Pigments der Flavuskolonien. Die goldgelbe Flavusart bildet dem Catarrhalis ähnliche kompakte Kolonien, welche ebenfalls schon makroskopisch leicht von Meningokokkenkolonien zu differenzieren sind (v. LINGELSHEIM). Die Kolonien der ritten Flavusart unterscheiden sich von Meningokokkenkolonien sehr schwer, nach v. LINGELSHEIM hauptsächlich durch ein leichtes gelbliches Pigment der Kulturmasse, sowie dadurch, daß keine Tetradenbildung stattfindet. Maltose und Dextrose wird nur sehr schwach, Lävulose dagegen gar nicht vergoren.

Der Micrococcus pharyngis siccus und der M. cinereus sind durch das makroskopische Aussehen der Kolonien auf Ascitesagar und das grobe, trockene, beinahe runzelige Gefüge derselben, welches mit demjenigen der Kolonien des M. catarrhalis eine gewisse Ähnlichkeit hat, ohne weiteres zu unterscheiden, so daß hier eine Verwechslung ausgeschlossen erscheint. Der M. cinereus vergärt wie der M. catarrhalis keine der oben erwähnten Zuckerarten, der M. siccus außer Maltose und Dextrose auch Lävulose (v. LINGELSHEIM).

Einer besonderen kurzen Erwähnung bedarf noch der sogenannte Diplococcus crassus, weil er in der Bakteriologie der epidemischen Genickstarre bis vor kurzem als sogenannte JÄGERsche Varietät des Meningococcus eine gewisse Rolle gespielt hat. Er kommt verhältnismäßig häufig als Saprophyt im normalen Nasenrachensekret vor; andererseits ist er aber auch nicht selten als Begleitbacterium des WEICHSELBAUMschen Genickstarreerregers im Lumbalsekret und in den Meningen (Mischinfektion) bei epidemischer Genickstarre gefunden worden (v. LINGELSHEIM). Er besitzt anscheinend ebenso wie der Meningococcus eine gewisse Affinität zu den Gehirnrückenmarkshäuten, in welche er gelegentlich von der Rachenschleimhaut her einwandert. So fand ihn v. LINGELSHEIM auch ohne den Meningococcus verschiedentlich bei tuberkulöser Meningitis und bei Meningitis nach heftigem Trauma.

Der Diplococcus crassus stellt einen in Diplokokken- und Tetradenform auftretenden Coccus dar. Das Korn ist in der Regel etwas größer und plumper als beim Meningococcus, die Korngröße variiert; er bildet ebenfalls Involutionsformen. Ältere Kulturen nehmen nach v. LINGELSHEIM eine mehr runde Form der einzelnen Kokken an, so daß der Staphylokokkentypus JÄGERS entsteht. Im allgemeinen färbt sich der Diplococcus crassus nach den oben angegebenen Methoden der Gramfärbung, jedoch bleiben in der Regel stets einzelne Kokken ungefärbt resp. nehmen die Kontrastfarbe an. Die Kolonien auf der Ascitesagarplatte sind kleiner, kompakter als Meningokokkenkolonien, weißgrau, bei durchfallendem Lichte bräunlich und mit einer Meningokokkenkolonie nicht leicht zu verwechseln. Das Wachstum auf Ascitesagar ist weniger üppig als das des Meningococcus; die Strichkultur auf Ascitesagar weißlichgrau, nicht durchscheinend. Auf gewöhnlichem Agar ist das Wachstum noch geringer, sehr ähnlich dem des Streptococcus. Der Diplococcus crassus wächst, was beim Meningococcus niemals beobachtet wird, bereits bei 20° C. Er ist gegen schädigende Einflüsse wesentlich restistenter als der Meningococcus, namentlich gegen Austrocknung (v. LINGELSHEIM). Von den oben angegebenen Zuckerarten vergärt er außer Maltose und

Dextrose noch Lävulose, Milchzucker, Galaktose und Rohrzucker. v. Lingelsheim konnte feststellen, daß je eine als Meningococcus Jäger von Král sowie von Jäger selbst bezogene Kultur in Bezug auf morphologische sowie kulturelle Eigenschaften (Zuckervergärung) sowie die Agglutination sich genau so verhielten, wie viele während der letzten oberschlesischen Epidemie isolierte Kulturen von Diplococcus crassus. Es kann daher nach diesen Untersuchungen keinem Zweifel unterliegen, daß tatsächlich die sogenannte Jägersche Varietät des Meningococcus und der Diplococcus crassus v. Lingelsheims als identische Bakterien zu betrachten sind.

4. Widerstandsfähigkeit.

Die Widerstandsfähigkeit der Meningokokken gegen äußere schädigende Einflüsse ist im allgemeinen gering. Junge Kulturen gehen gewöhnlich schnell ein, wenn sie nicht täglich oder mindestens alle 48 Stunden übergeimpft werden. Hierbei ist in der ersten Zeit die Wahl des Nährbodens außerordentlich wichtig (Ascitesagar). Man darf z. B. niemals erste Generationen von besseren auf schlechtere Nährböden bringen. Zuweilen ist die Fortzüchtung über die erste Generation hinaus überhaupt nicht möglich (Albrecht & Ghon[11], Kolle & Wassermann[15], v. Lingelsheim[13]). Später gelingt die Fortzüchtung leichter, wenn die Kulturen, vor direktem Sonnenlicht und gegen Austrocknung durch Gummikappen geschützt, ständig bei Bruttemperatur gehalten werden.

Die Empfindlichkeit der Meningokokken gegen erhöhte Temperaturen ist ziemlich bedeutend. Bettencourt & França[12] fanden die Kokken bei Einwirkung feuchter Hitze bei 50° in 5 Minuten, bei 55° in 3 Minuten, bei 60°, 70°, 80° in 1 Minute, bei 100° in 30 Sekunden abgestorben. Nach v. Lingelsheim[13] tötet Erhitzung bei 80° in 2 Minuten, 70° in 5 Minuten, 60° in 10 Minuten, während 50° eine Stunde lang vertragen werden.

Niedrige Temperaturen üben auf die Lebensfähigkeit der Meningokokken ebenfalls einen ungünstigen Einfluß aus. Dies läßt sich z. B. schon daraus ersehen, daß bei Brutschranktemperatur gehaltene Kulturen unter denselben Bedingungen gewöhnlich wesentlich länger übertragbar bleiben als bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank aufbewahrte (v. Lingelsheim[13]). Bei Zimmertemperatur erfolgt das Absterben ebenso schnell wie im Eisschrank (v. Lingelsheim[13]), gewöhnlich in etwa 5 Tagen, eine Beobachtung, welche Verfasser bestätigen kann. Die Mitteilung von Bettencourt & França[12], welche teilweise eine Lebensfähigkeit ihrer Stämme auf Eis bis zu 1 Monat beobachtet zu haben angeben, bedarf noch der Bestätigung von anderer Seite.

Außerordentlich empfindlich sind die Meningokokken gegen Austrocknung, wie übereinstimmend von allen Untersuchern, welche echte Weichselbaumsche Diplokokken zu ihren Untersuchungen benutzt haben, hervorgehoben wird (Albrecht & Ghon[11], Weichselbaum[5], Bettencourt & França[12], Schottmüller[88], Jochmann[17], Manteufel[85], v. Lingelsheim[13], Flügge[14], Kolle & Wassermann[15], Kutscher[21]). Üppig gewachsene Kulturen auf Ascites- oder Chapoteautagar sind, wenn sie ohne besondere Vorsichtsmaßregeln gegen Austrocknung bei 37° aufbewahrt werden, häufig schon nach 2—3 Tagen abgestorben. In flüssigen Nährböden halten sich die Meningokokken unter denselben Bedingungen länger lebensfähig (Schottmüller[88], v. Lingelsheim[13]),

unter Umständen bis zu 4 Wochen. Auch Kulturen auf festen Nährböden kann man zuweilen durch Verschluß der Röhrchen mittels gut passender Gummikappen bei 37° längere Zeit, etwa 14 Tage lang, übertragungsfähig erhalten.

Direkte Austrocknung der in einer Kochsalzlösung oder Bouillon suspendierten Meningokokken führt in kürzester Zeit ihre Vernichtung herbei. BETTENCOURT & FRANÇA[12] konnten bei Austrocknung an Glas bei den verschiedensten Temperaturen niemals eine längere Lebensdauer als höchstens 24 Stunden beobachten. Nach den Untersuchungen v. LINGELSHEIMS[13] hört die Lebensfähigkeit der Meningokokken mit dem Augenblick auf, in welchem die Austrocknung der in Kochsalzlösung suspendierten Kokken an Glasperlen, Deckgläschen usw. vollständig vollzogen ist. KACHE[111] sah ebenfalls eine regelmäßige Abtötung der an Glasperlen usw. angetrockneten Kulturen in 24 Stunden; diese Ergebnisse kann Verfasser auf Grund eigener Untersuchungen bestätigen. Bei Austrocknung an porösen Gegenständen, wie Baumwollstoff, Leinwandstückchen, Fließpapier usw. (BETTENCOURT & FRANÇA[12], v. LINGELSHEIM[13], FLÜGGE[14]) halten sich die Meningokokken bei 37° bis höchstens zu 6, bei Zimmertemperatur im günstigsten Falle bis zu etwa 10—12 Stunden lebensfähig. Erfolgt die Eintrocknung in eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Eiter, Nasenrachensekret) an porösen Gegenständen, so daß sich Deckschichten bilden können, so wird die Konservierung der Meningokokken etwas begünstigt, bis zu 2—5 Tagen. Eine längere Lebensdauer ließ sich jedoch auch unter diesen Bedingungen in keinem Falle nachweisen (FLÜGGE[14], v. LINGELSHEIM[13]). Diese Untersuchungen sprechen im Verein mit den sonstigen Beobachtungen über die geringe Widerstandsfähigkeit der Meningokokken gegen die Ansicht von JÄGER[48], daß sich die Meningokokken monatelang in eingetrocknetem Sekret lebensfähig halten können.

Die Empfindlichkeit der Meningokokken gegen Belichtung ist im allgemeinen auf direktes Sonnenlicht beschränkt (v. LINGELSHEIM). Nach den Untersuchungen v. LINGELSHEIMS, FLÜGGES u. a. werden ebenfalls 5—6 Tage Belichtung im diffusen Tageslicht ohne Schaden vertragen. Direktes Sonnenlicht tötet die Kulturen nach BETTENCOURT & FRANÇA[12] (Portugal) in 2 Stunden, nach v. LINGELSHEIM[13] in 4 bis 6 Stunden (Mitte Juni), nach den Untersuchungen des Verfassers[21] in 8—12 Stunden (März) sicher ab.

Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit möglichst frischer Stämme gegen eine große Anzahl von Desinfizientien, wie die von BETTENCOURT & FRANÇA[12], SIMON[102], sowie FLÜGGE[14] angestellt worden sind, ergeben auch hier im allgemeinen eine sehr schnelle Abtötung der Meningokokken. So töteten 1proz. Lösungen von Lysol, Karbolsäure, Kreolin, Chlorkalk in etwa 1 Minute, desgleichen 1promill. Sublimatlösung. In 2,5proz. Kresolseifenlösung erfolgte die Abtötung ebenfalls in 1 Minute, in 5proz. erwärmter Sodalösung bei 52° in 60, in 2proz. Lösung bei 63° in 5 Minuten (SIMON[112]). Auch die zur prophylaktischen Mund- und Nasenspülung sowie zu Gurgelungen empfohlenen Mittel wie Wasserstoffsuperoxyd, Argentum nitricum, Protargol, Menthol zeigten sich in kurzer Zeit auf frische Stämme wirksam (FLÜGGE[14]). Der mangelnde Erfolg, der ihnen leider in der Praxis bei der Behandlung der Kokkenträger anhaftet, dürfte daher zum größten Teil darauf zurückzuführen sein, daß ihre richtige Anwendung mit großen technischen Schwierigkeiten verknüpft ist.

Formalindämpfe töten nach Flügge[14], in der bei der Wohnungsdesinfektion üblichen Weise angewandt, die Meningokokken mit Sicherheit in $3\frac{1}{2}$ Stunden ab.

6. Tierpathogenität.

Für unsere gewöhnlichen Laboratoriumstiere besitzt der Meningococcus kaum nennenswerte pathogene Eigenschaften (Cochez & Lemaire[32], Salomon[95], Bettencourt & França[12], Jäger[48], Jacobitz[22], Lewkowicz, Manteufel[89], v. Lingelsheim & Leuchs[113], Mariotti-Bianchi[91], Kolle & Wassermann[15], Flügge[14]). Die subkutane Impfung selbst mit großen Dosen ist bisher bei allen geprüften Versuchstieren, Meerschweinchen, Mäusen, Kaninchen, Ratten, Ziegen, stets vollständig negativ ausgefallen (Cochez & Lemaire[32], Bettencourt & França[12], Jacobitz[22], Manteufel[89], v. Lingelsheim & Leuchs[113]).

Bei der intraperitonealen Infektion gehen weiße Mäuse zuweilen nach 1—3 Ösen frischer Kultur ein. Viele Stämme töten dagegen auch in größeren Mengen nicht (v. Lingelsheim & Leuchs[113]). Cochez & Lemaire[32] konnten weiße Mäuse einige Male durch intraperitoneale Verimpfung von meningitischem Eiter töten, meistens war diese Art der Infektion jedoch ohne Erfolg. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei der intraperitonealen Infektion der Meerschweinchen. Namentlich jüngere Meerschweinchen von etwa 200 g Körpergewicht sind im allgemeinen etwas empfänglicher als Mäuse (v. Lingelsheim & Leuchs[113]), während nach Bettencourt & França[12] umgekehrt Mäuse leichter infizierbar sein sollen. Vielfach liegt auch bei Meerschweinchen die tödliche Dosis bei etwa 1—3 Ösen einer frischen Kultur (v. Lingelsheim & Leuchs[113], Schottmüller[88], Kolle & Wassermann[15]). Die außerordentlich verschiedene individuelle Empfänglichkeit der Meerschweinchen, sowie sehr ausgesprochene Virulenzschwankungen der Meningokokkenstämme lassen jedoch hier irgendwelche Regelmäßigkeit der Virulenz der Meningokokken ebenfalls vermissen. Es kommt sehr häufig vor, daß heute ein Stamm in kleinen Mengen ($\frac{1}{2}$ Normalöse) tötet, der ein paar Tage später selbst in großen Dosen ($\frac{1}{2}$ Kultur) nicht einmal das geringste Kranksein der Tiere hervorruft. Auch das umgekehrte Verhalten ist beobachtet (Kolle & Wassermann[112]). Hochvirulente Kulturen, welche Mäuse in Mengen von $\frac{1}{1000}$ Öse mit Sicherheit töten, will neuerdings Ruppel[124] erhalten haben durch länger dauernde Züchtung der Meningokokken in flüssigen Nährböden.

Bei nach intraperitonealer Infektion eingegangenen Mäusen und Meerschweinchen findet sich häufig ein ausgesprochener Meteorismus. Das peritoneale Exsudat ist regelmäßig nur sehr spärlich, in der Regel zähschleimig. Die Leukocyten desselben sind meist vollgestopft von zum Teil degenerierten Meningokokken (v. Lingelsheim & Leuchs[113], Kolle & Wassermann[15]). Die Darmserosa ist fast stets stark rotblau gefärbt, die Gefäße injiziert. Die Milz ist gewöhnlich dunkelrot und nur wenig vergrößert; die Nieren sind blutreich und bräunlich gefärbt. Nach Kolle & Wassermann[15] ist die Infektion bei Meerschweinchen eine rein örtliche, während Schottmüller[88], sowie v. Lingelsheim & Leuchs[113] in den Organen sowie dem Herzblut der gestorbenen Tiere mehr oder weniger reichlich Meningokokken nachweisen konnten. Es darf jedenfalls als feststehend betrachtet werden, daß bei dem durch

intraperitoneale Infektion hervorgerufenen Tode der genannten Tierarten die Resorption der durch Zerfall der Kokken freiwerdenden Endotoxine eine wesentliche Rolle spielt.

Bunte Ratten sind weder für die intraperitoneale noch intrapleurale Infektion selbst größerer Mengen von Kultur empfänglich (v. Lingelsheim & Leuchs[113]).

Sehr wenig pathogen sind ferner die Meningokokken für Kaninchen (intraperitoneale und intravenöse Infektion). In der Regel werden große Mengen (1 Kultur) bei letzterem Infektionsmodus vertragen. Werden größere Mengen angewandt, so gehen die Tiere ein, ohne daß jedoch im Blut oder den Organen Meningokokken nachweisbar sind (v. Lingelsheim & Leuchs). Nach öfter wiederholten Injektionen kleiner Mengen gehen Kaninchen häufig kachektisch zugrunde (v. Lingelsheim & Leuchs[113], Kolle & Wassermann[15]).

Tauben verhalten sich bei intramuskulärer Infektion völlig refraktär (Bettencourt & França[12]).

Die Versuche, mittelst intraspinaler Infektion bei Ziegen Cerebrospinalmeningitis zu erzeugen, haben bisher fast in keinem Falle zu einem Ergebnis geführt. Zum Teil hatten die Experimentatoren wahrscheinlich nicht den Weichselbaumschen Diplococcus zu ihren Versuchen benutzt (Heubner[49]), oder daneben andere Kokken (Diplococcus crassus) in ihren Kulturen gehabt (Weyl[64]), oder das Ergebnis der Infektion war schließlich vollständig negativ (Albrecht & Ghon[11], v. Lingelsheim & Leuchs[113]). Councilman, Mallory & Wright[82] geben allerdings an, daß sie imstande gewesen seien, durch intraspinale Injektion von Meningokokkenkulturen bei Ziegen Meningitis hervorzurufen.

Intraspinale bzw. subdurale Infektionen von Meerschweinchen und Kaninchen fallen ausnahmslos negativ aus, sobald nicht bei relativ kleinen Tieren sehr große Mengen Kultur injiziert werden. Weichselbaum[8] konnte bei einem Hunde durch subdurale Applikation einer ganzen Kultur Lepto- und Pachymeningitis sowie Erweichungsherde in der einen Hirnhemisphäre erzeugen. Ein ähnlicher Versuch, welchen v. Lingelsheim & Leuchs[113] mit einem Hund anstellten (1 Kultur spinal) hatte ein negatives Ergebnis. Im allgemeinen muß es jetzt als durch zahlreiche Untersuchungen feststehend betrachtet werden, daß es nicht möglich ist, durch irgend einen Infektionsmodus bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren mittelst des Meningococcus das pathologisch-anatomische und das klinische Bild der Genickstarre zu erzeugen.

Eine Ausnahme scheinen bis zu einem gewissen Grade Affen zu machen. Intraspinale sowie subdurale Applikation der Meningokokken bei Affen haben bisher allerdings ebenfalls widersprechende Resultate ergeben. Versuche dieser Art, welche Bettencourt & França[12], sowie Kolle & Wassermann[15] an Meerkatzen anstellten, waren durchaus ergebnislos. Bei letzteren Untersuchern ging zwar ein Affe nach intraspinaler Infektion unter allgemeiner Abmagerung in 8 Tagen ein, die Obduktion ergab jedoch keinen Anhaltspunkt für Cerebrospinalmeningitis. v. Lingelsheim & Leuchs[113] konnten indessen neuerdings bei einer besonderen Affenart, dem Hundspavian, welcher besonders empfänglich für die Meningokokkeninfektion zu sein scheint, fast regelmäßig durch intraspinale Injektion (1 Kultur) das pathologisch-anatomische, sowie in einigen Fällen auch das klinische Bild der menschlichen Genickstarre erzeugen. Dieses Ergebnis der genannten

Autoren ist ohne Zweifel bemerkenswert. Dennoch gestattet dieser Versuch, da sich dasselbe klinische Bild auch durch intraspinale Injektion anderer Bakterienarten erzeugen läßt, an und für sich für die ätiologischen Beziehungen des Meningococcus zur übertragbaren Cerebrospinalmeningitis des Menschen keine sicheren Rückschlüsse. Letzteres wäre erst möglich, wenn es gelänge, unter Nachahmung des natürlichen Infektionsmodus (obere Luftwege, eventuell Blutinfektion) ebenfalls die klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen der Cerebrospinalmeningitis bei der genannten Affenart hervorzurufen. Solche Versuche stehen noch aus. Letzterer Infektionsmodus (Nasenrachenraum) ist übrigens auch bei anderen Tierarten (Meerschweinchen, Kaninchen) (v. Lingelsheim & Leuchs[113]) und auch bei einem Affen — Meerkatze — (Kolle & Wassermann[15]) bisher nicht gelungen.

7. Giftwirkung.

Da das klinische Bild der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis oft in stürmischen Fällen unter Erscheinungen akutester, schwerster Intoxikation verläuft, lag es nahe, eine Giftbildung des Meningococcus auch in Kulturen zu vermuten. Untersuchungen zum Zweck des Nachweises filtrierbarer Toxine sind in neuester Zeit von v. Lingelsheim & Leuchs[113] angestellt. Nach dreiwöchigem Wachstum töteten 0,25 bis 0,5 ccm durch Berkefeldfilter gegangener Bouillonkultur Mäuse, 3,0 ccm Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion; nach 1 ccm gingen Mäuse ferner sicher nach 24 Stunden bei subkutaner Injektion ein. Diese Versuche, welche, wie v. Lingelsheim & Leuchs selbst hervorheben, noch nicht abgeschlossen waren, gestatten jedoch noch kein endgültiges Urteil über die Frage der Toxinbildung.

III. Pathologische Anatomie.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der übertragbaren Gehirnhautentzündung, auf welche im folgenden nur in großen Zügen eingegangen werden soll, sind gewöhnlich in Fällen, welche relativ schnell, in 5—6 Tagen tödlich verlaufen, am vollsten entwickelt. Sie stellen sich im allgemeinen als eine akut eitrige Entzündung hauptsächlich der Arachnoidea des Gehirns und Rückenmarkes dar. Die Dura mater ist in der Regel blutreich und stark gespannt. Die Blutleiter sind mit dunklem flüssigen Blut gefüllt, zuweilen kommt Sinusthrombose vor. In der Mehrzahl der ausgebildeten Fälle findet sich das dicke fibrinöseitrige, schwartige Exsudat im Gehirn hauptsächlich an der Konvexität, in den weiten Maschen des Subarachnoidalraumes, seltener an der Basis, wo jedoch der Entzündungsprozeß stets beginnt (Westenhoeffer[26]). In ausgesprochenen Fällen kann die ganze Oberfläche des Gehirns wie von einer Eiterhaube bedeckt sein. Wegen ihres charakteristischen Aussehens gab man derselben die Bezeichnung »grüne Haube«. Typisch sind nach Rist[6] oft inselförmige Eiteransammlungen in den Meningen sowie eitriges Exsudat auf der Oberfläche der Kleinhirnhemisphären. Nach Westenhoeffer[26] soll im Gegensatz zur tuberkulösen Meningitis die Sylvische Furche in der Regel frei von entzündlichem Exsudat bleiben. Westenhoeffer[26] schließt

ferner aus seinen Befunden auf ein häufiges Freibleiben der Insel von entzündlicher Eiterung. GÖPPERT[105] giebt an, ein auffällig häufiges Nichtbefallensein des Occipitallappens beobachtet zu haben. GÖPPERT[105] fand bei 26 Sektionen in der ersten Krankheitswoche überwiegend als wesentlichstes Merkmal eine diffuse Trübung der weichen Hirnhäute an den vorderen zwei Dritteln der Konvexität, Hyperämie kann zuweilen vollständig fehlen. In vielen Fällen von ganz foudroyant verlaufender Genickstarre finden sich überhaupt keine pathologisch-anatomischen Veränderungen innerhalb des Schädels (GÖPPERT) an den Hirnhäuten. Nach WESTENHOEFFER bestehen in solchen Fällen die Veränderungen nur in einer geringfügigen Entzündung in der Gegend des Chiasma und der Hypophysis mit außerordentlich spärlichem Exsudat. GÖPPERT[105] konnte in seinen Fällen das Chiasma nicht als Prädilektionssitz des ersten Eiters feststellen. In Fällen, welche nach längerem Verlauf zum Tode führen, findet man hauptsächlich Residuen der Entzündung, Trübungen, Verdickungen, alte Infiltrate, Verwachsungen mit der Dura und der Hirnsubstanz und schließlich alte Erweichungsherde. Ein sehr häufiger Befund ist in solchen Fällen eine deutliche Atrophie der nervösen Substanz und ausgesprochener, bald seröser, bald purulenter Hydrocephalus internus. Bei schneller tödlich verlaufenden Erkrankungen ist das Ependym der Ventrikel in der Regel nur etwas getrübt mit geringen hämorrhagisch-eitrigen, entzündlichen Erscheinungen, die Ventrikelflüssigkeit gewöhnlich ebenfalls etwas vermehrt serös oder seröseitrig, mit Flocken vermischt. Die Ventrikel sind auch hier schon oft etwas erweitert (JOCHMANN[17]).

Am Rückenmark ist das eitrige Exsudat an der Hinterfläche meistens stärker als an der vorderen, besonders reichlich im Lendenteil. Brust- und Halsmark pflegen nur geringere Entzündungserscheinungen aufzuweisen.

Die weiße und graue Gehirnsubstanz, deren Windungen abgeflacht sind, ist gewöhnlich blaß. Sehr häufig sind in der weißen Marksubstanz, an den großen Ganglien und dem Mittelhirn kapilläre Hämorrhagien und Erweichungsherde. In der Nähe der Blutgefäße lassen sich mikroskopisch sowohl in der Hirn- als auch Rückenmarkssubstanz eitrige Infiltration und Entwicklung mikroskopischer Entzündungsherde und kleinster Abszesse nachweisen (WESTENHOEFFER[26], JOCHMANN[17] u. a.). Der Krankheitsprozeß stellt sich demnach pathologisch-anatomisch als eine Meningoencephalitis dar.

Beteiligt an dem Entzündungsprozeß sind oft die Hirnnerven, wo eine Verbreitung desselben in den Lymphscheiden, namentlich des Opticus und Acusticus, zu einer eitrigen Panophthalmie (WINTERSTEINER, SIEGERT u. a.) bzw. zur eitrigen Entzündung des inneren Ohres führen kann.

Von den inneren Organen der Brust- und Bauchhöhle zeigen Herz und Nieren gewöhnlich trübe Schwellung, die Milz ist zuweilen etwas geschwollen, wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten (WESTENHOEFFER[122]).

Es bestehen öfter purulente Bronchitis und lobuläre Pneumonie. Letztere scheinen jedoch keine spezifische Bedeutung zu haben. Ferner wurden wiederholt entzündliche Ergüsse in Pleura und Perikard (BETTENCOURT & FRANÇA[12]), sowie Gelenkergüsse beobachtet.

Die Häufigkeit der bei der epidemischen Genickstarre auftretenden Veränderungen des Darmes soll den Untersuchungen GÖPPERTS[107]

zufolge größer zu sein, als bisher angenommen wurde. Neben punktförmigen Blutungen in der Magen-Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut fanden sich im Beginn der Erkrankung wiederholt entzündliche Veränderungen größerer Gebiete des Darmes, sowie je einmal ein katarrhalisches Geschwür im Magen, sowie ein diphtherisches Geschwür mit starken Entzündungserscheinungen und Blutungen am Pylorusteil eines 1 ½ Jahre alten Kindes. Schwellung der Peyerschen Plaques und der Solitärfollikel konnten Göppert[107] und ebenso Westenhoeffer[26], sowie v. Lingelsheim[13] und Meyer[20] wiederholt beobachten. Westenhoeffer[122] hält die Schwellung der lymphatischen Apparate des Darmes im Gegensatz zu Göppert nicht für entzündlich, sondern für einen Ausdruck der bestehenden allgemeinen lymphatischen Konstitution.

Durch die eingehenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen, welche Westenhoeffer[26, 122] gelegentlich der letzten oberschlesischen Epidemie anstellen konnte, ist es im höchsten Grade wahrscheinlich geworden, daß die Eintrittspforte für die Meningokokken nicht, wie früher vielfach angenommen wurde, in der Nase und ihren Nebenhöhlen, sondern in dem oberen Nasenrachenraum, speziell den lymphatischen Apparaten desselben zu suchen ist. Das Siebbein fand Westenhoeffer bei 30 Sektionen mit einer Ausnahme frei. Dagegen zeigte sich regelmäßig eine akute Pharyngitis, sowie meistens eine Entzündung und sehr häufig eine Vergrößerung der Rachentonsille, in vielen Fällen der Lymphdrüsen am Halse (Nacken), der Thymusdrüse und schließlich, wie bereits erwähnt, auch der Lymphapparate am Darm. Der obere Nasenrachenraum ist nach Westenhoeffer stets mit zähem Schleim gefüllt, nach dessen Entfernung die gerötete und geschwollene Rachenmandel zu Tage tritt, desgleichen die hintere Rachenwand. Der vordere Teil der Nase ist in den allermeisten Fällen unverändert, der hintere zuweilen, namentlich bei Erwachsenen, mitbeteiligt. Von den Nebenhöhlen waren das Ohr am meisten (vgl. auch Alt[106]), ferner die Keilbeinhöhle zehnmal, die Highmorshöhle siebenmal, die Siebbeinzellen dagegen nur einmal mitbeteiligt.

Diese Befunde finden im großen und ganzen ihre Bestätigung durch die Untersuchungen Meyers[20], welcher unter 32 frischen, in der ersten Krankheitswoche untersuchten Fällen 21 mal ausgesprochene entzündliche Veränderungen im Nasenrachenraum intra vitam feststellen konnte, darunter siebenmal besonders der Rachentonsille. Bei drei zur Sektion gekommenen Kindern, schnell tödlich verlaufenen Fällen, fand Meyer[20] jedesmal Entzündungserscheinungen an der Rachentonsille. Nach Göppert[107] kommen als Eintrittspforte nicht nur der obere Teil des Respirationstractus, sondern auch die tieferen Luftwege in Betracht. Auch letztere zeigen nach Göppert[107] im Anfangsstadium der übertragbaren Genickstarre regelmäßig geringere oder stärkere Entzündungserscheinungen.

v. Lingelsheim[13] fand ebenfalls wiederholt bei seinen Sektionen eine deutlich entzündlich veränderte bzw. vergrößerte Rachentonsille.

Diese pathologisch-anatomischen Befunde und der häufig gelungene bakteriologische Nachweis der Meningokokken im Nasenrachenraum von Meningitiskranken und Gesunden machen es, wie schon bemerkt, im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die Eingangspforte für den Meningococcus in den lymphatischen Organen des Nasenrachenraumes zu sehen ist. Eine wesentliche Stütze findet diese Ansicht durch eine Mitteilung Meyers[20], welcher einen Tag vor dem Ausbruch der Menin-

gitis den Meningococcus im Sekret des Rachens bei Angina tonsillaris fand. Die Kenntnis von einem analogen Befund verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Geh.-Rat GÄRTNER*).

Wenn auch nach dem bisher Gesagten über die primäre Ansiedelungsstätte und die Eingangspforte des Krankheitserregers Zweifel kaum noch bestehen können, so sind die Untersuchungen über den Weg, auf welchem die Infektion von hier aus zu den Meningen gelangt und sich weiter im Körper verbreitet, heute noch nicht vollständig abgeschlossen. Für diesen Weg giebt es zwei Möglichkeiten: die Lymph- oder die Blutbahnen. WESTENHOEFFER[26, 122], dessen Untersuchungen über diesen Gegenstand als grundlegend betrachtet werden müssen, hatte zunächst den lymphogenen Ursprung der Meningitis für den wahrscheinlicheren gehalten. Für diese Auffassung sprachen die Nachbarschaft der Rachentonsille zum Cavum cranii, die Analogie der Erkrankung der Schädelhöhle mit derjenigen der Paukenhöhle, Oberkiefer- und Keilbeinhöhle, ferner das fast ausschließliche Ergriffensein der Arachnoidea und des Subarachnoidalraumes und das Freibleiben der Pia und der Furchen, schließlich der fast regelmäßige Beginn der Entzündung am Tuber cinereum über der Hypophysis. Es ist WESTENHOEFFER[26] jedoch trotz genauester Verfolgung der Eiterung in mikroskopischen Schnitten nicht gelungen, den Nachweis des lymphogenen Ursprunges der Meningitis zu erbringen. Auch für die Annahme der Fortleitung der Entzündung längs der Nerven, welche von dem Rachen in die Schädelhöhle führen, fanden sich keine Anhaltspunkte. Dagegen förderten die WESTENHOEFFERschen Untersuchungen mehrere Tatsachen zutage, welche den hämatogenen Ursprung der Meningitis und die Verbreitung des Erregers im Körper auf dem Wege der Blutbahn sehr wahrscheinlich machen. WESTENHOEFFER konnte ebenso wie WARFIELD[108] und WEICHSELBAUM & GHON[18] in zwei Fällen von übertragbarer Genickstarre frische verruköse Endokarditis feststellen. Meningokokken konnten von WESTENHOEFFER[26] in den endokarditischen Auflagerungen nicht nachgewiesen werden. Dieser Nachweis gelang dagegen WEICHSELBAUM & GHON[18]. In drei akuten Fällen, die sämtlich innerhalb 24 Stunden zum Tode führten, fand WESTENHOEFFER ferner kleinste mikroskopische Entzündungsherde im Herzmuskel. Dieser Befund ist deshalb außerordentlich wichtig, weil durch ihn erwiesen ist, daß schon innerhalb der ersten 24 Stunden die Erreger resp. deren Toxine im Blute kreisen, zu einer Zeit, wo Entzündungserscheinungen an den Hirnhäuten oft noch nicht nachweisbar sind. Ferner aber kann diese Beobachtung vielleicht zur Erklärung dienen für die häufig ganz akut eintretenden Todesfälle, bei welchen in der Regel Erscheinungen von Meningitis noch gar nicht festzustellen sind (WESTENHOEFFER[26]). Abgesehen davon, daß derselbe Autor in einem Falle in der Marksubstanz der Nieren einige wenige kleine Entzündungsherde fand, konnte er indessen ferner noch in zwei Fällen, welche innerhalb der ersten 24 Stunden ad exitum kamen und bei welchen mikroskopische Veränderungen an den Meningen noch nicht zu konstatieren waren, bei der mikroskopischen Untersuchung der N. optici zwischen Chiasma und Durchtritt durch das Foramen opticum eine eitrige Infiltration der Arachnoidea und der mit den N. optici eintretenden Arteria ophthalmica fest-

*) Noch nicht veröffentlicht.

stellen. Diese perivaskuläre Leukocytenanhäufung kann nach Westenhoeffer[26] bei so frischen Fällen nur als primäre entzündliche gedeutet werden, welche sich innig an die Gefäße anschließt. Gerade durch diesen Befund wird der hämatogene Ursprung der Meningitis außerordentlich wahrscheinlich, wenn auch bisher weder für diesen letzteren noch für die lymphogene Entstehung ein einwandsfreier Beweis erbracht werden konnte. Diese Befunde Westenhoeffers liefern jedenfalls eine wesentliche Stütze für die schon früher von v. Strümpell[109] und neuerdings wieder von Radmann[29], Brieger[110], Uthoff[110] u. a. vertretene Auffassung der hämatogenen Entstehung der Cerebrospinalmeningitis. Die übrigen bei der übertragbaren Genickstarre erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde — Endokarditis, Perikarditis, Pleuritis, Gelenkentzündungen, Ophthalmien — können wir uns ebenfalls nur als durch Infektion auf dem Blutweg entstanden denken.

IV. Epidemiologie.

Die epidemische übertragbare (Kirchner[123], Grawitz[2]) Cerebrospinalmeningitis — Genickstarre — trat zum ersten Male im Jahre 1805 in Europa auf (Genf). Die Krankheit hat wahrscheinlich schon viel länger in Europa geherrscht (Jäger[3]), damals wurde indessen wohl zuerst der Symptomenkomplex, unter dem sie uns jetzt bekannt ist, als eigenes Krankheitsbild genauer beschrieben. In der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts fand dann bald eine Ausbreitung der Krankheit über Frankreich, Italien und Dänemark statt. Ende der 50er Jahre finden wir dieselbe in Schweden und Norwegen. Im Jahre 1863 trat die Genickstarre besonders heftig in Deutschland, namentlich in Westpreußen und Oberschlesien auf. Seit dieser Zeit beobachten wir häufiger kleinere oder größere Epidemien in Deutschland, von denen besonders die oberschlesischen Epidemien 1887 und 1904/1905, sowie neuerdings (1906) das Auftreten der Seuche im Ruhrkohlenrevier hervorzuheben sind. Schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts ist die Seuche auch in Nord-Amerika verbreitet; zu einer besonders heftigen Epidemie kam es im Jahre 1904 in New-York. Ausführlichere Angaben über den Seuchengang der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis finden sich bei Jäger[3], Hirsch[4], Weichselbaum[5], Rist[6], Jochmann[7] u. a.

Abgesehen von diesem gehäuften, epidemischen Auftreten der Krankheit kommen auch zu Zeiten und in Gegenden, wo keine Genickstarreepidemien herrschen, mehr oder weniger regelmäßig vereinzelte Fälle sog. sporadischer Cerebrospinalmeningitis endemisch vor, welche demselben Infektionserreger ihre Entstehung verdanken wie die epidemischen (Weichselbaum[8], Küster[9] u. a.).

Die neueren epidemiologischen und bakteriologischen Forschungen, welche sich mit der übertragbaren Gehirnhautentzündung befassen, entstanden hauptsächlich im Anschluß an die Lissaboner Epidemie im Jahre 1901, die schon genannte New-Yorker Epidemie 1904, in erster Linie jedoch im Anschluß an die letzte große oberschlesische Epidemie 1904/1905 (etwa 3131 Erkrankungen mit 2160 Todesfällen).

Für das Verständnis der Verbreitungsweise der epidemischen Genickstarre kommen in erster Linie zwei Momente in Betracht. Der Micrococcus meningitidis cerebrospinalis Weichselbaum, welchen wir heute als den spezifischen Erreger der übertragbaren Gehirnhautent-

zündung zu betrachten haben, ist erstens als obligater Parasit des Menschen anzusehen. Entgegen der Auffassung JAEGERS[3], RAUTENBERGS[10] und einiger anderer muß jetzt als erwiesen gelten, daß der Erreger der übertragbaren Gehirnhautentzündung außerhalb des menschlichen Körpers infolge seiner geringen Widerstandsfähigkeit gegen äußere schädliche Einflüsse (Austrocknung) verhältnismäßig schnell zu Grunde geht (WEICHSELBAUM[5], ALBRECHT & GHON[11], BETTENCOURT & FRANÇA[12], v. LINGELSHEIM[13], FLÜGGE[14], KOLLE & WASSERMANN[15]). In unserer Umgebung, Bodenstaub, Luft u. s. w. ist das Vorkommen des Meningococcus bisher einwandsfrei nicht nachgewiesen. Eine indirekte Vermittelung der Infektion durch Gebrauchsgegenstände der Kranken, Wäsche usw. ist aus den genannten Gründen ebenfalls ziemlich unwahrscheinlich, wenn sie überhaupt vorkommt, jedenfalls sehr selten. Eine einwandsfreie Beobachtung hierüber liegt meines Wissens bisher überhaupt nicht vor (vgl. auch FLATTEN[16], v. LINGELSHEIM[13]).

Für die Epidemiologie der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis ist zweitens der Umstand außerordentlich wichtig, daß die Erreger derselben sehr häufig im Nasenrachensekret von Genickstarrekranken selbst, vor allem aber auch von Gesunden oder an leichter spezifischer Meningokokkenpharyngitis Erkrankten (WESTENHOEFFER[122], v. LINGELSHEIM[13], OSTERMANN[17]) in der Umgebung Genickstarrekranker gefunden werden. Diese spezifische Pharyngitis besteht nach WESTENHOEFFER[122, 125] regelmäßig im Beginn der Genickstarre. Der Nachweis der Krankheitserreger im Nasenrachenschleim Genickstarrekranker und gesunder Kokkenträger gelang zuerst einwandsfrei, d. h. kulturell, ALBRECHT & GHON[11] im Jahre 1901. Seitdem sind diese Befunde von einer großen Anzahl von Autoren bestätigt worden (WEICHSELBAUM[5], RAUTENBERG[10], WEICHSELBAUM & GHON[18], LORD[19], MEYER[20], v. LINGELSHEIM[13], FLÜGGE[14], KOLLE & WASSERMANN[15], KUTSCHER[21]).

Von diesen neueren Befunden seien, soweit es sich um Gesunde handelt, besonders die folgenden erwähnt. WEICHSELBAUM & GHON[18] gelang der kulturelle Nachweis der Meningokokken bei Gesunden im Nasenrachensekret unter 72 Fällen dreimal. Über das umfangreichste Untersuchungsmaterial verfügt bisher v. LINGELSHEIM[13], welcher unter 356 Gesunden aus der Umgebung von Kranken — Ärzten, Pflegern, Angehörigen usw. — den Erreger 24mal im Rachenschleim fand. Die Anzahl der positiven Befunde wäre vielleicht wie v. LINGELSHEIM selbst sagt, wesentlich höher gewesen, wenn in vielen Fällen das Ergebnis der kulturellen Untersuchung durch die Art der Entnahme des Materiales, Transport desselben usw. nicht erheblich beeinträchtigt worden wäre. Dasselbe gilt wahrscheinlich von den WEICHSELBAUM-GHON'schen Untersuchungen. Unter günstigeren Bedingungen konnte OSTERMANN[17] seine diesbezüglichen Untersuchungen ausführen. Er entnahm das Material jedesmal selbst vom Munde her aus dem oberen Nasenrachenraum — dem eigentlichen Sitz der Kokken bei Kranken und Kokkenträgern — und verarbeitete es möglichst ohne Zeitverlust. Bei Anwendung dieser Methode konnten unter 24 gesunden Personen, Familienangehörigen von Genickstarrekranken, 17 Meningokokkenträger durch kulturellen Nachweis der Erreger festgestellt werden. Bei mehreren Kokkenträgern fand sich ein geringer Rachenkatarrh ohne subjektive Beschwerden, und in diesen Fällen waren die Meningokokken fast in Reinkultur im Nasenrachenraum vorhanden. Diese

positiven Befunde verteilen sich auf vier Familien, in denen Fälle von Genickstarre vorgekommen waren. Es ließen sich also hier in jedem Falle die Kokkenträger in der Umgebung der Kranken, und zwar in einem relativ hohen Prozentsatz (74%) nachweisen. Bei zehn Personen, welche zwar in der Umgebung der Kranken, aber nicht mit diesen zusammen lebten, wurden Kokken nicht gefunden, ebenso fielen die Untersuchungen OSTERMANNS[17] negativ aus bei einer größeren Anzahl von Leuten, die in keiner Beziehung zu Genickstarrekranken gestanden hatten.

Diese positiven Befunde bei Gesunden beziehen sich, was hier ausdrücklich betont sei, ausschließlich auf Personen aus der unmittelbaren Umgebung von Genickstarrekranken. Wiesen diese Beobachtungen, namentlich diejenigen OSTERMANNS[17] schon auf eine weite Verbreitung der Meningokokken durch Kokkenträger überhaupt hin, so wird durch die Untersuchungen des Verfassers[21], der in einigen Fällen bei gesunden Personen, welche keine nachweisbaren Beziehungen zu Genickstarrefällen hatten, Meningokokken im Nasenrachensekret nachweisen konnte, wahrscheinlich, daß der Meningococcus bei Gesunden auch in genickstarrefreien Zeiten und Gegenden unter Umständen eine unkontrollierbare Verbreitung erfahren kann. Die Befunde von RAUTENBERG[10] über gesunde Meningokokkenträger lassen sich nicht zahlenmäßig verwerten, da der genannte Autor in der großen Mehrzahl seiner Fälle den Nachweis der Kokken im Nasenrachenschleim nur mikroskopisch — meistens sogar ohne Anwendung der GRAMschen Färbung — nicht jedoch kulturell geführt hat. Dasselbe gilt noch mehr von den diesbezüglichen Untersuchungen von JACOBITZ[22] sowie HORCICKA & POLEDNE[23].

Das häufige Vorkommen des Meningococcus im Rachensekret von Genickstarrekranken und Kokkenträgern, sowie die Überlegung, daß der Erreger während der Krankheit den menschlichen Körper in infektionstüchtigem Zustand nur im Sekret des mit der Außenwelt kommunizierenden Nasenrachenraumes verlassen kann und schließlich die Beobachtung, daß er außerhalb des menschlichen Körpers außerordentlich schnell zugrunde geht, charakterisieren ohne weiteres die Verbreitungsweise der übertragbaren Gehirnhautentzündung als die einer rein kontagiösen, d. h. einer durch kranke bzw. mit Infektionsstoffen behaftete Menschen direkt auf gesunde Individuen sich fortpflanzenden Krankheit. Entsprechend der Verbreitung der Genickstarre durch Kontaktinfektion kann man bei allen epidemischen Ausbrüchen der Seuche das reine Bild und die typische bekannte Kurve der Kontaktepidemien beobachten. Ein explosionsartiger Ausbruch der Epidemie, wie unter gewissen Umständen bei Cholera und Typhus (gemeinsame infizierte Vehikel, Wasser- und Milchepidemien), wird bei der übertragbaren Genickstarre niemals beobachtet. Der Beginn einer Epidemie ist in der Regel außerordentlich schleichend, die Ausbreitung der Krankheit erfolgt langsam, meist treten zuerst nur vereinzelte sporadische Fälle auf. Zuweilen, nicht allzu selten, erlischt die Seuche nach einigen sporadischen Fällen scheinbar, um später, oft nach Monaten, wieder von neuem aufzutreten. Für dieses eigentümliche Aufflackern und scheinbare Erlöschen der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis fehlt uns vorläufig noch jede Erklärung. Es müssen da ganz besondere Umstände mit im Spiele sein, deren Erforschung noch aussteht.

Die gerade in letzter Zeit immer häufigere Beobachtung von »gesunden Kokkenträgern«, sowie von nur an Meningokokkenpharyngitis Erkrankten erklärt zwanglos das für die Genickstarre charakteristische sprunghafte, scheinbar unvermittelte Auftreten der Seuche, bei welchem sich ein Zusammenhang mit anderweitigen manifesten Erkrankungen in der Regel nicht erweisen läßt (KIRCHNER[1], [123], FLATTEN[16], v. LINGELSHEIM[13], FLÜGGE[14], BLOCH[21], KOLLE & HETSCH[25] u. a.). Dabei folgt die Ausbreitung der Krankheit in ausgesprochener Weise dem menschlichen Verkehr, welcher infolge der modernen Verkehrsmittel die Verbreitung wesentlich erleichtert (KIRCHNER[1], JOCHMANN[7]).

Über den Infektionsweg, auf welchem die Erreger die Gehirnhäute erreichen — ob lymphogene oder hämatogene Infektion —, sind die Untersuchungen auch heute noch nicht völlig abgeschlossen, wohl aber dürfen wir jetzt mit ziemlicher Bestimmtheit den Nasenrachenraum als die primäre Ansiedelungsstätte des Meningococcus im menschlichen Körper betrachten (WESTENHOEFFER[26], [122], KIRCHNER[1], [123], WEICHSELBAUM & GHON[18], v. LINGELSHEIM[13], HECHT[27], ALTMANN[28], BLOCH[21], FLÜGGE[14], KOLLE & WASSERMANN[15], OSTERMANN[17], JOCHMANN[7], MEYER[20] u. a.). Die Übertragung findet wohl ausnahmslos mittels direkter Kontaktinfektion durch Verspritzen feinster Tröpfchen (FLÜGGE) beim Anhusten, Niesen, Sprechen, Küssen und durch direkte Übertragung mittels infizierter Hände usw. statt, und zwar unmittelbar von Fall zu Fall oder, wesentlich häufiger, mittelbar durch gesunde Kokkenträger. WESTENHOEFFER[26], [122], bezeichnet die übertragbare Genickstarre direkt als Inhalationskrankheit.

Da andere Bakterienarten, wie Pneumo- und Streptokokken, Influenzabazillen u. a., welche gelegentlich, wie wir wissen, Meningitis erzeugen können, ungleich häufiger im Nasenrachenraum angetroffen werden als der Meningococcus, ohne von hier aus Meningitis zu erzeugen, so ist man allerdings gezwungen, diesem letzteren eine ganz besondere Affinität zu den Gehirnhäuten zuzuerkennen (JOCHMANN[7], v. LINGELSHEIM[13]). In dieser Eigenschaft des Meningococcus liegt nach letzterem Autor gerade seine spezifische Befähigung, übertragbare Genickstarre zu erzeugen, welche anderen gelegentlich in den Meningen gefundenen Bakterien (Pneumokokken, Influenzabazillen) in diesem Grade fehlt.

Verschiedene Beobachtungen, namentlich aber die Tatsache, daß die Ansiedelung der Meningokokken im Nasenrachenraum in vielen Fällen nicht allein genügt, um eine Infektion hervorzurufen, weisen darauf hin, daß für die Erkrankung an Genickstarre jedesmal eine ganz besondere Disposition erforderlich ist. Diese scheint im allgemeinen in erster Linie durch das jugendliche Alter der Befallenen bedingt zu sein. Erwachsene sind der Infektion viel weniger zugänglich als Kinder. Namentlich während der letzten oberschlesischen Epidemie trat der Charakter der Genickstarre als einer ausgesprochenen Kinderkrankheit ganz besonders deutlich hervor. Nach KIRCHNER[1] betrafen 1904/05 in Oberschlesien 79,7 % der Fälle Kinder unter 15 Jahren. RADMANN[29] berichtet, daß unter 300 Fällen in Kattowitz nur 4 % über 12 Jahre alt gewesen seien. Eine besonders hohe Beteiligung des jugendlichen, speziell des Kindesalters an den Erkrankungen heben ferner CURSCHMANN[30], BETTENCOURT & FRANÇA[12], WESTENHOEFFER[26], HECHT[27], FLATTEN[16], ALTMANN[28], BLOCH[24], JOCHMANN[7] u. a. hervor. Als den Ausbruch der Krankheit begünstigende

Momente werden dann ferner hauptsächlich Erkältungskrankheiten der oberen Luftwege, Katarrhe, Schnupfen, Halsentzündung, Bronchitis angeführt (HECHT[27], VANZETTI[31], COCHEZ & LEMAIRE[32], ALTMANN[28], BLOCH[24], MEYER[20]). CURTIUS[33] will allerdings unter 209 Fällen nur zweimal Halsschmerzen im Beginn der Erkrankung, eine Pharyngitis dagegen niemals festgestellt haben.

Entsprechend der erhöhten Disposition durch gelegentliche Erkältungskrankheiten, sieht man regelmäßig ein Ansteigen der Fälle in den Wintermonaten (HIRSCH[4], JÄGER[3], FLATTEN[16] u. a.) und einen wesentlichen Rückgang im Sommer.

Körperliche und auch geistige Ueberanstrengung erhöhen nach allgemeiner Auffassung die Empfänglichkeit. Hierdurch erklärt sich die häufige Beobachtung (JÄGER[3], RAUTENBERG[10] u. a.), daß beim Ausbruch von Militärepidemien vorwiegend oder fast ausschließlich Mannschaften des ersten Jahrganges (Rekruten) befallen zu werden pflegen. Diese stehen im Winter noch mitten in ihrer militärischen Ausbildung und sind dabei naturgemäß größeren und ungewohnteren körperlichen Anstrengungen und infolgedessen auch leichter Erkältungskrankheiten ausgesetzt als die alten Mannschaften. Nach ALTMANN[28] werden besonders leicht Gravide, Potatoren, Obdachlose usw. von der Krankheit befallen. Für die Anschauung RADMANNS[29], daß etwa Insekten eine vermittelnde Rolle bei der Uebertragung spielen könnten, fehlt bisher jeder Anhaltspunkt.

Das Zusammenleben vieler Personen unter ungünstigen hygienischen Bedingungen in engen, dumpfen, schlecht gelüfteten Wohnungen gilt allgemein als ein die Ausbreitung der Genickstarre wesentlich begünstigendes Moment (CURSCHMANN[30], KIRCHNER[1], WESTENHOEFFER[26], JOCHMANN[7], RADMANN[29] u. a.). JEHLE[121] macht neuerdings ausschließlich den Bergwerksbetrieb und die Gruben für die Verbreitung der Genickstarre verantwortlich, allerdings, wie es scheint, ohne zu bedenken, daß es unter andern Verhältnissen ebenfalls zu Genickstarreepidemien, z. B. Militärepidemien kommen kann. Durch das enge Zusammenleben vieler Menschen wird ohne Zweifel die Infektionsmöglichkeit schon dadurch allein wesentlich gesteigert, daß sich unter einer größeren Anzahl von Leuten bei der anerkannt geringen Disposition für die Genickstarre leichter einmal besonders Disponierte finden werden als unter anderen Verhältnissen. Durch diesen Umstand erklärt sich sehr wahrscheinlich auch teilweise wenigstens das Auftreten der Kasernenepidemien, welche, wie im Gegensatz zu FLATTEN[16] und BLOCH[24] bemerkt werden muß, oft gerade unter Verhältnissen beobachtet werden, bei denen von allgemeinen ungünstigen hygienischen Bedingungen (schlechte Lüftung, dumpfe Räume usw.) keine Rede sein kann.

Man darf die Gefahr direkter Ansteckung gesunder Personen an Kranken bei der Genickstarre nicht überschätzen, vor allem nicht bei den in Krankenhäusern verpflegten (CURSCHMANN[30], KIRCHNER[1], FLATTEN[16], BLOCH[24], JOCHMANN[7], FLÜGGE[14] u. a.). Bei Ärzten und Pflegepersonal ist während der letzten oberschlesischen Epidemie nur ein einziger Fall von Übertragung beobachtet worden. Bezeichnend in dieser Hinsicht ist ferner das häufige Vorkommen vereinzelt bleibender sporadischer Fälle und die Beobachtung, daß in der Regel selbst bei epidemieartigem Auftreten der übertragbaren Genickstarre die Erkrankung auf einen einzelnen Fall in einer Familie beschränkt bleibt. (KIRCHNER[1], FLATTEN[16].) Ebenso ist die Disposition zur Erkrankung

keine große, wie aus dem häufigen Vorkommen von gesunden Kokkenträgern hervorgeht. Um diese Erscheinungen zu erklären, muß man für die übertragbare Gehirnhautentzündung auf den Begriff der »individuellen Disposition« zurückgreifen.

WESTENHOEFFER[26, 122] machte darauf aufmerksam, daß eine Erklärung für diese letztere möglicherweise in den anatomischen Verhältnissen des Nasenrachenraumes zu finden sei. Er konnte in einer Reihe von Fällen, wie bereits erwähnt, bei an Genickstarre verstorbenen Kindern ausgesprochene adenoide Wucherungen im Nasenrachenraum und fast ausnahmslos eine sogenannte lymphatische Konstitution feststellen. Diesen Verhältnissen will WESTENHOEFFER[26, 122] für die Disposition eine wichtige Rolle zuerkennen. Die Befunde und die Auffassung WESTENHOEFFERS fanden indes durch weitere Untersuchungen bisher noch keine allgemeine Bestätigung. (GRAWITZ[2], HANSEMANN[34]). v. LINGELSHEIM[13] möchte der Auffassung WESTENHOEFFERS nur zustimmen in bezug auf jene schnell unter den Erscheinungen akuter Intoxikation tödlich endigenden Fälle. MEYER[20] fand bei umfassenden vergleichenden Untersuchungen, die er ebenfalls während der letzten Epidemie in Oberschlesien ausführte, die Zahl der stark hyperplastischen Rachenmandeln bei den an Meningitis Erkrankten um 6 % höher als bei den Gesunden. Die Anzahl der normalen Befunde war bei den Erkrankten gleichfalls etwa um 6 % geringer als bei den gesund Gebliebenen. Geringfügige und mittlere Hyperplasien waren bei beiden Gruppen etwa annähernd in gleichem Maße vorhanden. Diese Befunde sprechen nach MEYER[20] nicht direkt gegen die WESTENHOEFFERsche Hypothese, ohne ihre Wahrscheinlichkeit allerdings wesentlich zu stützen.

Wenn man mit WESTENHOEFFER[26, 122] der sogenannten lymphatischen Konstitution eine disponierende Rolle bei der übertragbaren Genickstarre zuerkennen will, so müssen daneben zuweilen auch noch andere Momente mitspielen, die sich heute noch mehr oder weniger unserer Beurteilung entziehen. Hierher gehört z. B. die zeitliche Disposition eines und desselben Individuums, welche gewissen Schwankungen unterworfen zu sein scheint. So teilt MEYER[20] u. a. einen Fall mit, in dem ein $9^1/_2$jähriges Mädchen zunächst gesund blieb, als mehrere seiner Geschwister an Meningitis erkrankten. Nach einigen Wochen erkrankte das Kind dagegen selbst schwer an Genickstarre und starb innerhalb 20 Stunden.

Wenn man die Gesamtergebnisse der bisherigen epidemiologischen Forschung bezüglich der übertragbaren Genickstarre überblickt, so wird man zugeben müssen, daß namentlich durch die jüngsten Beobachtungen in Oberschlesien (Kokkenträger, spezifische Meningokokkenpharyngitis) viele Tatsachen, welche wir bei der Verbreitung der Genickstarre beobachten, unserem epidemiologischen Verständnis wesentlich näher gerückt sind. Es wäre indessen ohne Zweifel verfehlt, wenn man unsere Kenntnisse über die Epidemiologie der Genickstarre heute schon als abgeschlossen betrachten wollte. Bei aufmerksamer Überlegung wird auch jetzt immer noch manches, wie schon erwähnt, der Klärung bedürfen. So entzieht sich z. B., um nur eines herauszugreifen, auch heute noch gänzlich unserer Kenntnis, weshalb es in einigen Fällen zu epidemieartigem Auftreten der Seuche, in anderen unter denselben Bedingungen nur zu sporadischen, vereinzelt bleibenden Erkrankungen kommt. Die hier häufig supponierte gelegentliche

Virulenzsteigerung des Krankheitserregers hält der kritischen Betrachtung kaum Stand, vor allem fehlt es bis jetzt an Beobachtungen oder experimentellen Beweisen für diese Anschauungen. Hierher gehört z. B. auch die Beobachtung, daß die Verbreitung der Seuche häufig eine auffallende örtliche Beschränkung auf einzelne Häusergruppen, Stadtviertel usw. erfährt. Diese epidemiologischen Fragen sind noch völlig dunkel und müssen auch fernerhin noch der Gegenstand eingehendster Forschung sein.

V. Prophylaxe.

Die Prophylaxe der übertragbaren Genickstarre muß in Berücksichtigung der epidemiologischen Verhältnisse, soweit diese uns bisher bekannt sind, von folgenden Gesichtspunkten ausgehen.

Die weitaus größte Bedeutung für die Verbreitung der Genickstarre kommt nach dem Gesagten den gesunden Kokkenträgern bzw. den an leichter spezifischer Meningokokkenpharyngitis ohne subjektive Beschwerden Erkrankten zu. Die Gefahr, welche von den Genickstarrekranken selbst ausgeht, kann nach allen bisherigen Beobachtungen nur sehr gering sein (Flügge-Ostermann[17], Flatten[16] u. a.). Letzteres wird ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, daß die meisten Kranken wegen der alarmierenden Krankheitssymptome der manifesten Cerebrospinalmeningitis in der Regel bald isoliert bzw. dem Krankenhause zugeführt werden. Der Hauptgrund für diese Beobachtung ist aber ohne Zweifel darin zu suchen, daß der benommene, somnolente Kranke kaum imstande ist, durch Husten, Niesen usw. den Krankheitserreger von seinem Nasenrachenraum aus direkt in größerem Umfange auf dritte Personen zu übertragen.

Für die rationelle Bekämpfung der übertragbaren Gehirnhautentzündung kommt daher in erster Linie die Unschädlichmachung der klinisch gesunden Kokkenträger bzw. der an Meningokokkenpharyngitis Erkrankten in Betracht. Man wird sich nicht verhehlen dürfen, daß hiermit die Prophylaxe vor eine äußerst schwierige Aufgabe gestellt ist. Die Verbreitung der gesunden Kokkenträger bzw. der an leichter spezifischer Meningokokkenpharyngitis ohne klinische Symptome Erkrankten scheint nach den bisherigen, allerdings noch wenig umfangreichen Beobachtungen sehr erheblich zu sein (v. Lingelsheim[13], Flügge-Ostermann[17]). Kokkenträger kommen, wie es scheint, nicht nur in der unmittelbaren Umgebung von Genickstarrekranken vor, sondern können sich auch gelegentlich einmal unter Verhältnissen finden, wo ein manifester Genickstarrefall nicht ohne weiteres auf die Quelle der Infektion hinweist (Kutscher[21]). Ihr Vorhandensein wird sich naturgemäß in letzterem Falle sehr leicht der bakteriologischen Kontrolle entziehen. Da es sich ferner bei ihnen fast ausnahmslos um klinisch völlig gesunde Personen handelt, welche ihrem Erwerb oft weit entfernt von ihrem Wohnsitz nachgehen, so kann, ganz abgesehen davon, daß jede gesetzliche Handhabe hierzu fehlen würde, schon aus diesen Gründen, ebenso wie bei den gesunden Typhusträgern, von einer Isolierung unter gewöhnlichen Umständen keine Rede sein. Diese wird überhaupt nur z. B. unter militärischen Verhältnissen in Frage kommen können. Die Isolierung würde unter anderem schon deswegen allein auf große Schwierigkeiten stoßen, weil die Meningokokken sich unter Umständen gerade bei Gesunden im Nasenrachenraum unter

den günstigen Fortkommensbedingungen, die sie daselbst finden, sehr lange Zeit halten können. v. LINGELSHEIM[13] beobachtete einen Fall, in welchem noch nach 6 Wochen die Krankheitserreger bei dem betreffenden Kokkenträger im Rachenschleim nachweisbar waren. Es fehlt bisher an Maßnahmen und an Mitteln, um die klinisch gesunden Kokkenträger als Verbreiter des Infektionsstoffes auszuschalten.

Die prophylaktische Behandlung der Meningokokkenträger mit desinfizierenden Gurgelwässern, Nasenspülungen, Insufflationen von Borsäure usw., wie sie von verschiedenen Seiten vorgeschlagen ist (JÄGER[3], RAUTENBERG[10], KIRCHNER[11]) hat sich nach den bisherigen Mitteilungen von FLÜGGE[14], OSTERMANN[17], v. LINGELSHEIM[13] recht wenig erfolgreich erwiesen. Diese Beobachtung läßt sich wohl am einfachsten bei der bekannten geringen Widerstandsfähigkeit der Meningokokken gegen Desinfizientien so erklären, daß die angewandten Mittel nur in den seltensten Fällen, z. B. beim Gurgeln, an den eigentlichen Sitz der Krankheitserreger im oberen Nasenrachenraum hingelangen (HINSBERG[35]). Trotz der bisherigen Mißerfolge wird man natürlich auch weiterhin nachdrücklichst bestrebt sein müssen, auf diesem Wege durch geeignete Technik der Behandlung erfolgreich vorwärts zu kommen, da er überhaupt die einzige Aussicht bietet, die Kokkenträger unschädlich zu machen. JEHLE[121] berichtet neuerdings über gute Erfoge bei der prophylaktischen Behandlung der Meningokokkenträger mit Pyocyanase. Eine Bestätigung seiner Ergebnisse von anderer Seite ist bisher noch nicht erfolgt.

Die prophylaktische Entfernung adenoider Wucherungen bei Kindern, wie sie DORNBLÜTH[36] und HECHT[27] empfehlen, kann, wenn sie in epidemiefreien Zeiten vorgenommen wird, vielleicht manches Gute leisten. Die Vornahme der genannten Operation ist aber jedenfalls nicht ratsam zu Zeiten und an Orten, wo bereits Genickstarre herrscht, da sie, wie MEYER[20] sehr mit Recht bemerkt, unter Umständen vielleicht sogar geeignet ist, durch Eröffnung weiter Lymphbahnen im Rachen die Aufnahme der Infektionserreger zu begünstigen.

Ob eventuell die prophylaktische Anwendung therapeutischen Meningokokkenserums, wie es neuerdings von KOLLE & WASSERMANN[37], sowie JOCHMANN[114] für die Behandlung der übertragbaren Genickstarre angegeben ist, bei Kokkenträgern einen Erfolg verspricht, muß abgewartet werden. Besonders günstig scheinen indessen a priori die Aussichten hierfür nicht zu sein, da die Haftung der Meningokokken im oberen Nasenrachenraum ein rein lokaler Vorgang ist, welcher der Serumwirkung als solcher kaum zugänglich sein dürfte.

Als Praktiker wird man sich bei der Bekämpfung der Seuche auf den Standpunkt stellen müssen, die gesamte nähere Umgebung des Kranken zunächst als ansteckungsverdächtig zu betrachten. Naturgemäß wird man auch hier analog den bei anderen Infektionskrankheiten bewährten Methoden durch bakteriologische Untersuchung der Personen aus der Umgebung der Kranken die Kokkenträger festzustellen und durch geeignete Behandlung möglichst unschädlich zu machen suchen. Unsere prophylaktischen Maßnahmen werden bei dem augenblicklichen Stande der Dinge bezüglich der Kokkenträger außer dem Versuch einer Behandlung hauptsächlich darauf gerichtet sein, die letzteren auf die von ihnen ausgehende Gefahr in zweckentsprechender Weise aufmerksam zu machen, sie zu belehren und ihnen

Verhaltungsmaßregeln bezüglich Vermeidung der Übertragung der Kokken durch Anhusten u. a. m., tunlichste Einschränkung des Verkehres mit Gesunden, Desinfektion der Taschentücher usw. an die Hand zu geben. Isolierungsmaßregeln werden sich mit Erfolg nur z. B. unter militärischen Verhältnissen durchführen lassen und angezeigt sein.

Die Anzeigepflicht, welche KIRCHNER[1, 123] für die übertragbare Gehirnhautentzündung fordert, sowie die Isolierung der Kranken werden unter anderem den Vorteil gewähren, die Kranken möglichst zeitig einer geregelten Krankenhausbehandlung zuzuführen, wodurch dann naturgemäß auch gleichzeitig die Quelle für etwaige von dem Kranken ausgehende Infektionen am sichersten verstopft ist. Diese letztere Rücksicht veranlaßte ohne Zweifel bezüglich eventueller Kokkenträger auch die Maßregel, die Schule für Kinder zu sperren, welche aus infizierten Häusern stammen. Daß für die Umgebung von Kranken, speziell für die Pfleger, peinlichste Sauberkeit vor allem der Hände unter allen Umständen sehr empfehlenswert ist, bedarf keiner besonderen Erwähnung.

Als eine weitere Maßnahme zur Bekämpfung der Genickstarre wird vielfach die Desinfektion der Wohnungen, regelmäßig diejenige der Wäsche, Betten, Taschentücher, Gebrauchsgegenstände des Nasenrachensekretes usw. der Kranken empfohlen. Durch die Untersuchungen von FLÜGGE[14] ist festgestellt, daß die gewöhnliche Formalindesinfektion völlig genügt, um etwa noch in der Wohnung vorhandene lebensfähige Meningokokken sicher zu vernichten. Ferner ist es das Wichtigste, die fortlaufende Desinfektion der infektiösen Entleerungen des Kranken (Sputum, Erbrochenes, Nasensekret) und der Taschentücher, Betten usw. während der Krankheit durchzuführen. Indessen wird man sich über die Endeffekte der eigentlichen Wohnungsdesinfektion selbst und eine hierdurch etwa bedingte erfolgreiche Bekämpfung der Genickstarre keinen Täuschungen hingeben dürfen. Etwa am Fußboden der Wohnung, im Staube derselben, in den Ecken usw. wirklich vorhandene Meningokokken werden wegen ihrer geringen Widerstandsfähigkeit gegen äußere Einflüsse, namentlich Austrocknung ohnehin ziemlich schnell zugrunde gehen. Es ist im höchsten Grade unwahrscheinlich, ja beinahe ausgeschlossen, daß die Erreger der Genickstarre, welche wir unter den günstigsten Fortzüchtungsbedingungen immer nur kurze Zeit auf ihnen sehr zusagenden künstlichen Nährböden übertragbar erhalten können, selbst z. B. in dunklen feuchten Ecken usw. sich längere Zeit lebensfähig halten. Es sind daher solche Fälle von Übertragungen, in denen noch nach Wochen die Infektionsgelegenheit an dem früheren Aufenthaltsorte Meningitiskranker zu haften schien, wie sie neuerdings noch JÄGER und RAUTENBERG[10] und scheinbar auch MARTINI & RHODE[38] annehmen, sicherlich nicht auf die Widerstandsfähigkeit der Meningokokken in der Außenwelt, sondern auf andere Ursachen — Kokkenträger — zurückzuführen. Die eigentlichen Verbreiter der übertragbaren Genickstarre, die gesunden oder an Meningokokkenpharyngitis leidenden Kokkenträger, können wir durch Desinfektionsmaßnahmen der Wohnung nicht unschädlich machen. Man wird sich daher, wenn man nicht die Formalindesinfektion heranziehen will, bei der Desinfektion der Wohnungen auf diejenigen Stellen derselben (Fußboden, Wand und Gegenstände in der Nähe des Bettes) beschränken können, welche unmittelbar mit den Entleerungen des Kranken in Berührung gekommen sein können.

VI. Immunität.

Auch bei der Infektion mit Meningokokken bilden sich in dem infizierten Organismus naturgemäß spezifische Antikörper, welche ebenso wie bei anderen Infektionskrankheiten vermittelst der spezifischen Serumreaktion eine retrospektive Diagnose der epidemischen Cerebrospinalmeningitis gestatten. Bakteriolysine wie bei Typhus und namentlich Cholera konnten im Kranken- resp. Rekonvaleszentenserum bei Cerebrospinalmenigitis nicht nachgewiesen werden. Dagegen gelang es zuerst Bettencourt & França[12] eine spezifische agglutinierende Wirkung des Genickstarrekranken- und Rekonvaleszentenserums in einer großen Reihe von Fällen dem Meningococcus gegenüber festzustellen. Krankensera hatten nach Bettencourt & França[12] in jedem Falle agglutinierende Eigenschaften. In einigen Fällen zeigte das Serum schon am 4. Krankheitstage einen Agglutinationstiter von 1 : 50, in einem Falle von 1 : 100 und in einem weiteren am 56. Krankheitstage von 1 : 500. Bei Rekonvaleszenten konnten die genannten Autoren noch nach Monaten zuweilen hohe Agglutinationswerte, in einem Falle bis zu 1 : 1000 feststellen. Beziehungen zwischen der Schwere der Infektion und der Höhe des Agglutinationstiters waren nicht zu erkennen. Diese Angaben von Bettencourt & França[12] konnten im allgemeinen von Rautenberg[10] bestätigt werden. Ferner fanden Jacobitz[22], sowie Martini & Rohde[28] und v. Drigalski[87] eine deutliche spezifische Beeinflußbarkeit ihrer isolierten Kulturen durch das Krankenserum. Nach den umfassenden und zahlreichen diesbezüglichen Untersuchungen v. Lingelsheims[13], welcher über 593 Serumprüfungen mit 218 positiven Ergebnissen berichtet, fielen in den ersten 5 Krankheitstagen nur 24,1 %, dagegen zwischen dem 6. und 10. Krankheitstage 56,7 % der Proben positiv aus. Die höchsten Agglutinationswerte, welche v. Lingelsheim[13] erhielt, betrugen 1 : 100 und 1 : 200, während normales menschliches Serum niemals höhere Werte als höchstens 1 : 25 ergab. Die Angaben v. Lingelsheims[13] beziehen sich auf makroskopische Agglutination in Spitzröhrchen. Die Verdünnungen des Serums wurden durch Versetzen desselben mit Kochsalzaufschwemmungen von Meningokokken in bestimmter Konzentration hergestellt.

Aus den mitgeteilten Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß sich bei der übertragbaren Cerebrospinalmeningitis ebenso wie bei zahlreichen andern Infektionskrankheiten gegebenenfalles die Prüfung des Kranken- bzw. Rekonvaleszentenserums auf spezifische Agglutinine unter Umständen mit Vorteil auf die Serumdiagnostik der Genickstarre verwenden läßt. Man wird jedoch auch hier, wie z. B. beim Abdominaltyphus, die Züchtung des Erregers als sicherstes diagnostisches Merkmal anstreben müssen. In einigen Fällen ist es gelungen, mit Hülfe der Agglutinationsprobe bereits die Diagnose zu stellen, bevor der kulturelle Nachweis der Meningokokken bei den betreffenden Kranken gelungen war (Bettencourt & França[12], Rautenberg[10]).

Eine wesentlich größere Bedeutung für die Diagnose der Cerebrospinalmeningitis besitzt indessen die Identifizierung aus Krankheitsprodukten gezüchteter Kulturen mittels eines hochwertigen, an Tieren künstlich hergestellten Serums. Bereits Albrecht und Ghon[11] fanden 1901, daß das Serum intraperitoneal mit Meningokokken vorbehandelter Kaninchen eine spezifische agglutinierende Wirk-

samkeit auf die genannte Bakterienart angenommen hatte. Nähere Angaben finden sich bei den genannten Autoren nicht. Durch die Untersuchungen von JÄGER[47], welcher zuerst eingehende Versuche über die Agglutination der Meningokokken angestellt hat, sollte hauptsächlich die Möglichkeit der Artdifferenzierung den meningokokkenähnlichen Bakterien gegenüber, sowie zur Klärung der hierüber zwischen JÄGER und der WEICHSELBAUMschen Schule bestehenden Differenzen die Identität des sogenannten Typus JÄGER des Meningococcus mit dem WEICHSELBAUMschen Diplococcus erwiesen werden. JÄGER[47] stellte durch intravenöse Injektionen ziemlich massiver Dosen abgetöteter Kulturen eines JÄGER'schen und eines WEICHSELBAUMschen Stammes an Kaninchen agglutinierende Sera her und konnte nun eine ausgesprochene wechselseitige Beeinflussung seiner Kulturen durch seine Sera feststellen. JÄGERS[47] Untersuchungsergebnisse können indessen aus dem Grunde nicht als völlig einwandsfrei gelten, weil er zur Herstellung des Serums des Typus WEICHSELBAUM nicht einen sicheren Originalstamm, sondern eine Bakterienart benutzte, welche er erst nachträglich neben zwei anderen aus einer Meningokokkenkultur herausgezüchtet hatte. Diese besaß jedoch offenbar nicht die Eigenschaften des WEICHSELBAUMschen Meningococcus, sondern nach unseren jetzigen Kenntnissen die des sogenannten Diplococcus crassus, jedenfalls dürfte sie aber kein Meningococcus gewesen sein. Untersuchungen von SORGENTE[52], welche die JÄGER'schen Agglutinationsresultate zu bestätigen schienen, sind ebenfalls wenig einwandsfrei. Abgesehen von der Herkunft seiner verschiedenen Typen des Meningococcus, die sich sämtlich gegenseitig agglutinierten und von denen eine Kultur durch Inzision einiger Eiterbeulen gewonnen war, mit denen der ganze Körper des Meningitiskranken bedeckt war, verwandte er nur ein sehr geringwertiges Serum (Titer etwa 1 : 100). Es wird ferner nichts über Kontrollen mit Normalserum und NaCl mitgeteilt. Diese Untersuchungen halten daher ebenfalls der Kritik nicht stand. Die Untersuchungen WASSERMANNS*), auf welche JÄGER sich zum Teil beruft, ergaben, daß durch ein mit einem einwandsfreien gramnegativen Meningococcus hergestelltes agglutinierendes Ziegenserum zwar alle gramnegativen, nicht jedoch die grampositiven JÄGERschen Stämme beeinflußt wurden. Zu demselben negativen Ergebnis gelangten BETTENCOURT und FRANÇA[12] bei der Prüfung einer grampositiven JÄGERschen Kultur mit spezifischem agglutinierenden Ziegenserum und agglutinierendem Krankenserum, sowie MANTEUFEL[85] mit spezifischem agglutinierenden Hammelserum. v. LINGELSHEIM[13] fand zwar den JÄGERschen grampositiven Diplococcus durch Meningokokkenserum hoch beeinflußbar, umgekehrt zeigten sich jedoch echte WEICHSELBAUMsche Diplokokken durch ein mit JÄGERschen grampositiven Diplokokken hergestelltes Serum nicht agglutinabel. Aus den Mitteilungen RAUTENBERGS[10] geht ferner ebenfalls hervor, daß die alten JÄGERschen, lange Jahre fortgezüchteten grampositiven Stämme durch ein hochwertiges, mit einem Kehler gramnegativen Stamm hergestelltes Serum agglutiniert wurden. Ueber die umgekehrte Beeinflussung wird nichts berichtet. JOCHMANN[114] fand dagegen, daß der grampositive JÄGERsche Meningococcus von seinem hochwertigen Serum nicht beeinflußt wurde. Verfasser beob-

---

*) Nach mir von Herrn Prof. WASSERMANN zur Verfügung gestellten nicht veröffentlichten Protokollen.

achtete wiederholt eine Zusammenballung des Diplococcus crassus in spezifischem Meningokokkenserum. Jedoch läßt sich diese Art Agglutination mit derjenigen der echten Meningokokkenstämme durch dasselbe Serum kaum in Parallele stellen, da sie erstens außerordentlich schwach ist, ferner aber, was sehr wichtig erscheint, keine abgestufte Skala in der Häufchenbildung stattfindet, sondern die Agglutination in allen Verdünnungen gleich stark ausfällt (Pseudoagglutination).

Durch die Untersuchungen RAUTENBERGS [10], sowie namentlich durch neuere Untersuchungen von KOLLE & WASSERMANN [15], sowie FLÜGGE [11], v. LINGELSHEIM [13], JOCHMANN [114] und KUTSCHER [118] ist nun mit Sicherheit festgestellt worden, daß in der Tat mittelst der spezifischen Agglutination durch ein hochwertiges künstliches Serum die Identifizierung zweifelhafter gramnegativer Kulturen unter der Anwendung der nötigen Kautelen gelingt. Agglutinierende brauchbare Sera lassen sich an Kaninchen (RAUTENBERG [10], KOLLE & WASSERMANN [15], v. LINGELSHEIM [13]), bei weitem besser jedoch an Pferden (KOLLE & WASSERMANN [15]) herstellen. Zur Injektion verwendet man abgetötete bzw. lebende Kulturen intravenös in steigender Menge. Kaninchen gehen häufig bei Anwendung kleinerer Mengen abgetöteter Kultur marantisch zu Grunde. Am meisten empfiehlt sich nach den Erfahrungen des Verfassers bei jungen Kaninchen (etwa 1800—2000 g) eine zweimalige Injektion lebender Kulturen, etwa 1/2 und 1 ganzen, schräg-bewachsenen 24stündigen Agarkultur. Pferde vertragen gut bis zu drei Agarkulturen lebend intravenös, nachdem sie eine Zeit lang mit abgetöteten Kulturen vorbehandelt sind. Aus den Untersuchungen der oben angeführten Autoren geht übereinstimmend hervor, daß alle echten, aus Krankheitsprodukten stammenden Meningokokken, welche hinsichtlich ihrer kulturellen Eigenschaften sich typisch verhalten, durch ein und dasselbe spezifische Kaninchen- oder Pferdeserum deutlich agglutiniert werden, während Normalserum derselben Tiere keine oder nur geringe Einwirkungen zeigte. Allerdings kommt bei der Meningokokkenagglutination der Umstand wesentlich in Betracht, daß ebenso, wie z. B. für die Staphylokokken durch die Untersuchungen von KOLLE & OTTO [115], sowie KUTSCHER & KONRICH [116] erwiesen ist, schwer agglutinable Stämme vorkommen (RAUTENBERG [10], KOLLE & WASSERMANN [15]), eine Beobachtung, welche man gebührend berücksichtigen muß, wenn man nicht diagnostischen Irrtümern verfallen will. Bei der vergleichenden Prüfung solcher Stämme mit normalem und spezifischem Serum wird man indessen immer noch Unterschiede in der Beeinflussung feststellen können, welche bei genügender Auswertung Rückschlüsse auf die Spezifität der Agglutination erlauben. Normales Kaninchenserum agglutiniert echte Meningokokken in der Regel nicht in der Verdünnung 1 : 10—20 (RAUTENBERG [10], v. LINGELSHEIM [13]), normales Pferdeserum, namentlich, wenn es ganz frisch ist, zuweilen bis 1 : 50. Dagegen werden andere gramnegative, den Meningokokken ähnliche Diplokokken (Microc. catarrhalis, Diploc. flavus) zuweilen schon durch normales Kaninchenserum bzw. Pferdeserum höher beeinflußt, bzw. schon spontan in NaCl-Lösung agglutiniert (v. LINGELSHEIM [13], KOLLE & WASSERMANN [15]).

Während BETTENCOURT & FRANÇA [12] die für das vollständige Eintreten des Agglutinationsphänomens nötige Beobachtungsdauer nur sehr kurz (etwa 1/2 Stunde) angeben, stimmen fast alle übrigen Untersucher darin überein, daß zum vollständigen Ablauf der Reaktion 20 bis 24 Stunden nötig seien (RAUTENBERG [10], v. LINGELSHEIM [13], KOLLE &

Wassermann[15], Kutscher[21, 118]). In kürzerer Zeit wird meist nur der Serum liefernde homologe Stamm deutlich agglutiniert (Kolle & Wassermann[15]). Die meisten Untersucher beobachteten bisher die Agglutination bei 37°. Kutscher[118] konnte neuerdings feststellen, daß ein kulturell und biologisch sicherer Meningokokkenstamm, den er aus dem Lumbalsekret eines typischen Falles von Genickstarre isoliert hatte, bei 37° auch während 24 Stunden vollständig inagglutinabel blieb, dagegen bei 55° nach 24 Stunden deutlich agglutiniert wurde. Es konnte hierbei auch beobachtet werden, daß verschiedene bei 37° schlecht agglutinable Meningokokkenstämme bei der Agglutination bei 55° wesentlich höhere Beeinflußbarkeit zeigten. Analoge Verhältnisse haben sich schon bei andern Bakterien, z. B. Bac. typhi bemerkbar gemacht (E. Weil[117]). Es empfiehlt sich daher für die Agglutination der Meningokokken die Prüfung, wenigstens in zweifelhaften Fällen bei 55° und mindestens 20stündiger Beobachtungsdauer vorzunehmen. Normales Pferdeserum beeinflußte auch bei 55° Meningokokken nicht höher als bei 37°. Das von Hohlfeld[119] empfohlene Verfahren, zur Vermeidung von Spontanagglutination in Kondenswasser von Hammelblutserum gewachsene Kulturen zur Agglutination zu verwenden, dürfte bei Anwendung passender Nährböden (Ascites-, Chapoteautagar) für die Praxis kaum in Betracht kommen.

Bezüglich der etwaigen Mitagglutination meningokokkenähnlicher Diplokokken durch spezifisches Meningokokkenserum ist noch zu bemerken, daß die allermeisten hier in Frage kommenden Arten — Microc. catarrhalis und Diploc. flavus — nicht höher agglutiniert werden, als durch normales Serum (v. Lingelsheim[13]). Umgekehrt besitzen ebenfalls weder mit Microc. catarrhalis, noch mit Diploc. flavus hergestellte hochwertige Sera irgend eine höhere agglutinierende Einwirkung auf echte Meningokokken als normales Kaninchen- bzw. Pferdeserum. Es lassen sich also diese meningokokkenähnlichen Diplokokken nach den bisherigen Untersuchungen auch durch die Agglutination allein mit Sicherheit von echten Meningokokken differenzieren (v. Lingelsheim[13], Kolle & Wassermann[15]).

Serumtherapie.

Wenngleich es bei der häufig aussichtslosen Therapie der epidemischen Cerebrospinalmeningitis wünschenswert gewesen wäre, ein spezifisches Heilserum zu besitzen, wie z. B. für die Diphtherie, so haben doch frühere Versuche, ein brauchbares Meningokokkenserum herzustellen, kein für die Praxis brauchbares Ergebnis gezeitigt. Das von Bonhoff[85] hergestellte Serum scheint eine gewisse Schutzwirkung besessen zu haben. Die Versuche von Lepierre[53] über mit einem von ihm hergestellten Meningokokkenserum erzielten Impfschutz können nicht als einwandsfrei gelten, da der genannte Autor nach der Beschreibung seiner Kulturen (grampositiv, Kettenbildung, tödliche Dosis für Mäuse 0,001 Bouillonkultur) zweifellos keine Meningokokken, sondern wahrscheinlich Streptokokken in Händen gehabt hat. Dagegen hat anscheinend neuerdings wieder v. Lingelsheim[13] durch subkutane Injektion abgetöteter und lebender Meningokokkenkulturen an einer Ziege ein bis zu einem gewissen Grade Mäuse schützendes Serum herstellen können. Wenn auch diesem Serum eine gewisse Wertigkeit ohne Zweifel zu-

erkannt werden muß, so ergeben sich doch andererseits aus der Notwendigkeit der Prüfung desselben bei dem Mangel eines brauchbaren Versuchstieres und den starken zeitlichen Virulenzschwankungen der Meningokokken beinahe unüberwindbare Schwierigkeiten. Auch der Versuch von KOLLE & WASSERMANN[37], mittelst vorheriger Injektion von sogenannten künstlichen Aggressinen (WASSERMANN & CITRON) die Virulenz der Meningokokken für Meerschweinchen regelmäßig zu steigern und dann die schützende Wirkung eines spezifischen Meningokokkenserums für abgestufte kleinere Mengen an Meerschweinchen zu prüfen, führte nicht zu einem gleichmäßigen und befriedigenden Ergebnis.

WASSERMANN & BRUCK, sowie fernerhin KOLLE & WASSERMANM wandten daher unter Ausschaltung des Tierkörpers für die Prüfung der Wertigkeit des von letzteren durch subkutane Injektionen von abgetöteten bzw. lebenden Kulturen, sowie Bakterienextrakten an Pferden hergestellten Serums die von WASSERMANN & BRUCK[120] im Anschluß an Arbeiten von BORDET & GENGOU, sowie MORESCHI, NEISSER & SACHS ausgearbeitete Methode der spezifischen Komplementablenkung an. Das Verfahren beruht kurz darauf, die Menge und Spezifität der in einem Antiserum vorhandenen Immunkörper — Ambozeptoren — dadurch festzustellen, daß man im Reagensglase $1/2$ Stunde bei 56° inaktiviertes spezifisches Serum, in diesem Falle Meningokokkenserum mit einem Schüttelextrakt der spezifischen Bakterien (Meningokokken) — freie Rezeptoren — und normalem frischen Meerschweinchenserum — Komplement — zusammenbringt. Nach einer Stunde Aufenthalt im 37° Brutschrank wird dem Ganzen ein inaktives hämolytisches System (Serum + Blutkörperchen) zugesetzt, worauf die Proben wieder für 2 Stunden in den Brutschrank und dann 24 Stunden auf Eis kommen. Sind nun in dem ersten Gemisch (Rezeptor + Ambozeptor + Komplement) für den Rezeptor passende, d. h. spezifische Ambozeptoren vorhanden, so wird das Komplement verankert. Das später hinzugefügte hämolytische Serum kann infolgedessen mangels Komplements nicht wirksam werden, die Hämolyse bleibt aus. Bei nicht spezifischem oder mangelndem Ambozeptor tritt dagegen Hämolyse ein. Auf diese Weise gelang es WASSERMANN & BRUCK, sowie KOLLE & WASSERMANN[37] die Menge und Spezifität der Ambozeptoren ihres Serums deutlich und in genau abgestuften Mengen nachzuweisen. Sie hatten hiermit zugleich den Vorteil erlangt, daß sie die Prüfung des Serums von der Individualität der Versuchstiere und den Schwankungen der Meningokokkenvirulenz unabhängig gestalten konnten.

Für die praktische Anwendung des Meningokokkenserums zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken empfehlen KOLLE & WASSERMANN[37] subkutane, eventuell mehrmalige Injektionen von 5 ccm des auf Sterilität geprüften, im Institut für Infektionskrankheiten hergestellten Serums bei Kindern und 10 ccm bei Erwachsenen. JOCHMANN[114], nach dessen Angaben ein ähnliches Serum von der Firma MERCK-Darmstadt*) gewonnen wird, dessen Wertprüfung jedoch an Tieren geschieht, empfiehlt zu Heilzwecken intraspinale Injektion von 20 ccm Serum nach Ablassen von 20 bis 50 ccm Lumbalflüssigkeit.

Die Erfolge der Serumtherapie bei der übertragbaren Genickstarre lassen sich bei der Kürze der Anwendungszeit naturgemäß noch nicht

---

*) Ein nach den Angaben von KOLLE & WASSERMANN hergestelltes Serum wird auch von dem Schweizer Serum- und Impfinstitut in Bern in den Handel gebracht.

überblicken. Namentlich wird man bei der intraspinalen Anwendung nach vorheriger reichlicher Ablassung von Lumbalflüssigkeit nicht übersehen dürfen, daß die Lumbalpunktion allein oft überraschende, vorübergehende therapeutische Erfolge zeitigt. Es scheint jedoch nach den wenigen, zum Teil noch nicht veröffentlichten Angaben hierüber so, als wenn in vielen Fällen sowohl von dem KOLLE-WASSERMANNschen, sowie dem JOCHMANNschen Serum positive Heilerfolge zu verzeichnen gewesen wären.

Litteratur.

[1] Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 23 und 24. — [2] Ebd., Nr. 24. — [3] Bibliothek v. Coler IX. — [4] Handbuch der historisch geographischen Path., 2. Aufl., Bd. 3. — [5] Handb. d. path. Mikroorganismen, Bd. 3. — [6] Bull. de l'Inst. Pasteur, 1903, Nr. 10 u. 11. — [7] Med. Klinik, 1905, Nr. 26. — [8] Fortschr. d. Med., 1887. — [9] Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 20. — [10] Veröff. a. d. Geb. d. Militär-Sanitätswesens, 1905, H. 31. — [11] Wien. klin. Wochenschr., 1901. — [12] Zeitschr. f. Hyg., 1904, Bd. 46. — [13] Klin. Jahrbuch, 1906, Bd. 15, H. 2. — [14] Ebd. — [15] Ebd. — [16] Ebd. — [17] Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 11. — [18] Wien. klin. Wochenschrift, 1905, Nr. 25. — [19] Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 34, Orig. — [20] Klin. Jahrbuch, 1906, Bd. 15, H. 3. — [21] Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 27. — [22] Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 45. — [23] Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 40. — [24] Med. Klinik, 1905, Nr. 24. — [25] Die experim. Bakt. u. d. Inf.-Krankh. Urban & Schwarzenberg 1906. — [26] Sitz.-Ber. d. Berl. med. Ges. 25. 5. 1905. Berl. klin. Woch., 1905, Nr. 24 u. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 5. — [27] Therapeut. Monatshefte, 1905, VII. — [28] Med. Klinik, 1905, Nr. 25. — [29] Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 18. — [30] Sitzungsbericht d. Med. Gesellschaft z. Leipzig 9. 5. 05. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 24. — [31] Giorn. d. R. Acad. d. Med. Torino 1901. Ref. Baumgartens Jahresber., 1902, S. 90. — [32] Arch. génér. de méd. (Paris) VII. Ref. Baumgartens Jahresber., 1902. S. 91. — [33] Med. Klinik, 1905, Nr. 31. — [34] Sitzungsber. d. Berl. Med. Gesellsch., 31. 5. 1905. — [35] Zit. nach OSTERMANN (17). — [36] Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 21. — [37] Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 16. — [38] Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 32 u. 36. — [39] Cerebrospinalmeningitis in XXth Century. Pract. of Med., vol. XVI, New-York. — [40] Arb. aus dem pathol.-anat. Institut zu Tübingen, 1896, Bd. 2. — [41] Deutsches Arch. f. klin. Med., 1905, Bd. 84. — [42] Centralbl. f. Bakt., 1887. — [43] Sanitätsber. der Königl. Preuß. Armee 1884—88. — [44] Zeitschr. f. Hyg., 1895. — [45] Centralbl. f. Bakt., XXXIII, Orig., S. 23. — [46] Ebd., Orig., S. 681. — [47] Zeitschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44. — [48] Med. Klinik, 1905, Nr. 39 u. 40. — [49] Jahrb. f. Kinderheilk., 1896, XLIII. — [50] Beitr. z. klin. Med. u. Chir., Wien 1899. — [51] Policlinico, Sez. med., 1902, 44. (Ref. Archiv f. Kinderheilkunde, XXXVIII.) — [52] Centralbl. f. Bakt., 1905, Orig., II. 1. — [53] Separata d. movimento med. Coimbra 1902. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1904. Ref. — [54] Compt. rend. de la soc. de biol., LIV, p. 835. — [55] Münch. med. Woch., 1903, Nr. 20. — [56] Jahrb. f. Kinderheilk., N. F., LVI, H. 3. — [57] Journ. of Hyg., II, p. 214. Ref. Hyg. Rundsch., XII, S. 544. — [58] Charité-Annalen, Jahrg. 27, Bd. 2. — [59] Sitzungsber. d. Berl. Med. Gesellsch. 7. 6. 05. Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 26. — [60] Brit. med. Journ., 1901, II, p. 784. — [61] Ibid., 1901, Sept. 21. — [62] Compt. rend. de la soc. de biol., 1903, Nr. 2. — [63] Jahrb. f. Kinderheilk., LVIII, S. 1. — [64] Ebd., LXI, H. 2. — [65] Charité-Annalen, 1905, XXIX, S. 252. — [66] Compt. rend. de la soc. de biol., 1905, No. 26, p. 149. — [67] Lancet, 1905, II, p. 353. — [68] Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 48. — [69] Sitzungsber. d. Gesellsch. f. innere Med., Wien, Juni 1902. — [70] Riv. di Clin. Pediatr., vol. 1, Nr. 7. — [71] Deutsche militärärztl. Zeitschr., XXXI. — [72] Ebd., XXXIII. — [73] Inaugural-Dissertation, Straßburg 1901. — [74] Amer. journ. of the med. scienc., 1905, No. 6. — [75] Med. News, 1904, LXXXV, p. 1063. — [76] Journ. of the Amer. Assoc., 1905. No. 17. — [77] Med. Rec., 1904, LXVII, p. 569. — [78] Brit. med. Journ., 1905, I, p. 1173 u. Journ. of trop. med., 1905, No. 14. — [79] Med. Rec., 1904, LXVI, p. 404. — [80] Ibid., p. 245. — [81] Lancet, 1905, II, p. 1253. — [82] Epidemic cerebr. sp. meningitis and its relation to other form of meningitis, Boston 1898. — [83] Méningite cérébrosp. épidémique. Thèse, Paris 1900. — [84] Zeitschr. f. Hyg., XXXIV. — [85] Münch. med. Wochenschr., 1901, XLVIII, S. 89. — [86] Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 38. — [87] Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 25. — [88] Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 34. — [89] Ebd., Nr. 43. — [90] Jahrb. f. Kinderheilk., 1902, Bd. 55. — [91] Il Policlinico, 1901, Sept. — [92] Proceed.

of the New York pathol. Soc., N. T., II. p. 134. — [93] Arch. f. Kinderheilk., 1905, XLVI. — [94] Med. News, 1904, LXXXIV, p. 1065. — [95] Berl. klin. Wochenschr., 1902 u. 1905, Nr. 36. — [96] NOTHNAGEL, Pathologie u. Therapie, Bd. III, Die septischen Erkrankungen. — [97] Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir., 1902, XII, H. 4. — [98] Berl. klin. Wochenschr., 1896, Nr. 28. — [99] Lancet, 1905, II, p. 76. — [100] Wien. klin. Wochenschr., 1901, Nr. 41. — [101] Sitzungsber. der Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur, 2. 6. 05. Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 32. — [102] Royal med. and chir. soc., London 28. 4. 1903. Ref. Baumgartens Jahresber., 1903. — [103] Soc. méd. de hôp., 1902. Ref. Baumgartens Jahresber., 1903. — [104] Nord. med. Arkiv, 1901, No. 1 u. 2. Ref. Baumgartens Jahresber., 1902. — [105] Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 21. — [106] Monatsschr. f. Ohrenheilk., Bd. 38, Nr. 9. — [107] Klin. Jahrb., 1906, XV, H. 3. — [108] Univ. of Pennsylv. Med. Bull., vol. 16, p. 180. Ref. Baumgartens Jahresber., 1903. — [109] Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 30 u. Sitzungsber. der Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur 26. 5. 05. Ref. Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 31. — [110] Sitzungsber. der Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur 26. 5. 05. — [111] Zit. nach FLÜGGE (14). — [112] Zeitschr. f. Hyg., 1903, XLIII. [113] Klin. Jahrb., 1906, XV, H. 2. — [114] Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 20. — [115] Zeitschr. f. Hyg., 1902, XLI. — [116] Ebd., 1904, XLVIII. — [117] Prager med. Wochenschr., 1904, Nr. 19. — [118] Deutsche med. Woch., 1906. — [119] Monatsschr. f. Kinderheilk., III, S. 293. — [120] Med. Klinik., 1905, Nr. 55. — [121] Münch. med. Woch., 1906, Nr. 29. — [122] Klin. Jahrb., XV, H. 4. — [123] Ebd. — [124] Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 34. — [125] Berl. klin. Woch., 1906, Nr. 39 u. 40.

XII.

Spirillosen.

Von

Prof. G. Sobernheim,

Halle a. S.

Mit 2 Tafeln und 10 teilweise farbigen Figuren.

Als Spirillosen bezeichnet man eine Gruppe von Krankheiten, die durch Erreger aus der Klasse der Spirochäten hervorgerufen werden. Es wäre daher vielleicht richtiger, von »Spirochätosen« oder von »Spirochätenkrankheiten« zu sprechen.

Seitdem zuerst EHRENBERG, 1838, in der Spir. plicatilis einen Vertreter dieser Gruppe von Mikroorganismen beschrieben hat, sind namentlich in jüngster Zeit eine große Anzahl neuer Arten entdeckt und studiert worden. Freilich sind unsere Kenntnisse von den morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten der Spirochäten noch keineswegs sehr gründliche. Trotz vielfacher sorgfältiger Untersuchungen und experimenteller Arbeiten gehen zum Teil in den wichtigsten Punkten die Ansichten der Forscher über die Spirochätennatur noch weit auseinander.

Die Spirochäten stellen schlanke, fadenförmige Mikroorganismen dar, mit schrauben- oder korkzieherartigen Windungen. Außer einigen größeren Arten sind die meisten, vor allen Dingen die pathogenen Spirochäten, sehr fein und zart, so daß ihre besonderen Eigenschaften nicht ganz leicht und höchstens mit stärksten Vergrößerungen erkennbar sind. Charakteristisch für die Spirochäten ist vor allen Dingen die Art der Bewegung, die sie auch ohne weiteres von anderen schraubenförmigen Mikroorganismen, den Spirillen, unterscheidet. Die Bewegung ist dreifacher Art und besteht:

1. in einer Rotation um die Längsachse,
2. in einem Vor- und Rückwärtsstoßen und
3. in einer eigentümlichen Beugebewegung des ganzen Körpers.

Dadurch, daß die Rotationsbewegung mit dem Vor- und Rückwärtsstoßen stets Hand in Hand geht, kommt eine sehr charakteristische Bohrbewegung der Spirochäten zustande. Auch eigenartige Kontraktionsbewegungen, vergleichbar dem Ausziehen und Zurückschnellen einer Spirale, sind bei einigen Arten beschrieben worden.

Von den bisher genauer untersuchten Spirochätenarten seien namentlich die folgenden genannt:

Spir. pallida s. Treponema pallidum SCHAUDINN, die Syphilisspirochäte,

Spir. Obermeieri, der Erreger des Rückfallfiebers, wahrscheinlich identisch, jedenfalls auf das nächste verwandt mit der Spirochäte des afrikanischen Recurrens- oder Zeckenfiebers,

Spir. anserina (SACHAROFF),

Spir. gallinarum (MARCHOUX & SALIMBENI),

Spir. Theileri bei Rindern,

Spir. pallidula s. pertenuis, von CASTELLANI bei Framboesia gefunden,

Dysenterie-Spirochäte (LE DANTEC),

Spir. Vincenti, bei PLAUT-VINCENTscher Angina, sowie verschiedene Zahn- und Mundspirochäten (Spir. denticula, buccalis u. a.),

Spir. refringens (SCHAUDINN), als Typus der in geschwürigen Prozessen der Haut vorkommenden Spirochäten,

Spirochäten bei Balanitis und in ulzerierten Karzinomen,

Spir. Eberthi, im Darm von Hühnern, Enten und Gänsen gefunden,

Spir. anodontae, von KEYSSELITZ im Verdauungstractus von Anodonta mutabilis Cless entdeckt,

Spir. Balbianii, im Darm der Auster und einiger Muschelarten. Auch im Magen von Hunden, Katzen und Wanderratten sind Spirochäten beobachtet.

Endlich die bekannten saprophytischen Arten:

Spir. plicatilis (EHRENBERG), aus Sumpfwasser, und Spir. gigantea, der vorigen sehr ähnlich, im Brackwasser an der Küste Dänemarks gefunden.

Bei genauerer Untersuchung zeigt sich, daß die verschiedenen Spirochätenarten untereinander nicht unerhebliche Differenzen aufweisen. Wenn wir auch heute noch nicht imstande sind, auf exakter naturwissenschaftlicher Grundlage eine Einteilung der Spirochäten vorzunehmen, so lassen sich doch immerhin gewisse Arten nach ihren Größenverhältnissen, nach ihrer Verbreitung in der Natur oder nach ihrem pathogenen Verhalten zu besonderen Gruppen zusammenfassen. So dürfen wir vielleicht die Spir. plicatilis, gigantea, Balbianii und anodontae wegen ihrer besonderen Größen- und Strukturverhältnisse von den übrigen Arten abtrennen, unter denen wiederum die pathogenen von den nichtpathogenen geschieden werden müssen. Unter den pathogenen Spirochäten scheinen dann aber die Spirochäten der Syphilis und der Framboesia eine besondere Stellung einzunehmen, insofern, als sie keine eigentlichen Blutparasiten sind, vielmehr zu lokalisierter Gewebserkrankung zu führen pflegen.

Die Klassifizierung der Spirochäten hat gerade im Laufe der letzten Jahre die Forschung in hohem Maße beschäftigt. Im besonderen bildet es noch immer den Gegenstand lebhafter Kontroverse, ob wir es hier mit pflanzlichen oder tierischen Gebilden, d. h. mit Bakterien oder Protozoen zu tun haben. Die Frage ist vielleicht von geringerer Bedeutung, als es nach der aufgewandten Mühe scheinen möchte, denn es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß bei diesen niedersten Lebewesen die Natur keine so scharfe Grenze gezogen hat, wie wir es im Interesse systematischer Gruppierung zu tun wünschen.

Während man früher allgemein die Spirochäten der Familie der Spirillaceen (MIGULA) zurechnete und mit den Vibrionen und Spirillen als Schraubenbakterien betrachtete, ist neuerdings, namentlich von

Schaudinn und seiner Schule, hiergegen Einspruch erhoben worden. Untersuchungen, welche Schaudinn an dem von ihm als Spirochaete Ziemanni bezeichneten Mikroorganismus anstellte, führten ihn zu der Überzeugung, daß die Spirochäten der Klasse der Protozoen zuzurechnen seien und äußerst nahe Verwandtschaft zu den Trypanosomen besäßen. Zwar stellte sich bald heraus, daß die »Spirochäte« Ziemanni gar keine echte Spirochäte sei, vielmehr eine Trypanosomenart, die in einem gewissen Entwicklungsstadium spirochätenähnliche Gestalt annehmen kann, doch glaubte Schaudinn auf Grund weiterer Untersuchungen an echten Spirochäten deren Protozoennatur auch jetzt noch aufrecht erhalten zu müssen. Sein Standpunkt wird namentlich von v. Prowazek, Keysselitz, Herxheimer u. a. geteilt. Demgegenüber wird von den meisten anderen Forschern, in erster Linie von Robert Koch, ferner von Borrel, Laveran, Zettnow, Novy & Knapp, Thesing u. v. a. nachdrücklichst betont, daß die Spirochäten die charakteristischen Eigenschaften echter Bakterien besitzen, und daß für ihre Zugehörigkeit zu den Trypanosomen jeder sichere Beweis fehlt. Kolle & Hetsch betrachten die Spirochäten als eine besondere Klasse von Mikroorganismen und weisen ihnen eine Art Mittelstellung zwischen Bakterien und Protozoen an.

Die Untersuchungen, welche zur Entscheidung der eben angedeuteten Frage angestellt worden sind, beschäftigen sich mit den Strukturverhältnissen des Spirochätenleibes, mit dem Nachweis einer undulierenden Membran, mit den Geißeln, mit der Art der Teilung, der künstlichen Züchtung und sonstigen Fragen der Entwicklung.

So glaubt Schaudinn bei einer Reihe echter Spirochäten eine besondere Struktur des Zelleibes und eine sowohl an den lebenden Mikroorganismen wie namentlich im gefärbten Präparat deutlich erkennbare undulierende Membran nachgewiesen zu haben. Im besonderen beschreibt er die bei dem Studium der Spir. plicatilis gemachten Beobachtungen des näheren. Er will hier eine prachtvoll darstellbare undulierende Membran, sowie eine dem lokomotorischen Kernapparat der Trypanosomen vergleichbare Struktur erkannt haben und hebt hervor, daß auch bei den übrigen Spirochäten Lokomotionsorgane und Kernapparat dem Schema der Spir. plicatilis zu entsprechen scheinen. Den bei den Hühnerspirochäten beobachteten Formen gibt v. Prowazek eine ganz ähnliche Deutung, und Keysselitz beschreibt für die Spir. anodontae eine mit Eisenhämatoxylin gut darstellbare, am besten aber im frischen Präparat wahrnehmbare Membran und Chromatinkörner, ähnlich wie sie auch bei Spir. buccalis vorkommen sollen. So geben in jüngster Zeit Hoffmann & v. Prowazek auch für die Balanitis- und Mundspirochäten an, daß man im frischen und im gefärbten Präparat eine undulierende Membran nachweisen könne. Wie Thesing indessen betont, ist es zweifelhaft, ob die hier beschriebenen Erscheinungen in der Tat in dem Schaudinnschen Sinne gedeutet werden müssen. Es wird im besonderen die Spir. plicatilis, nach Photogrammen und Ausführungen Bütschlis, ihrer ganzen Länge nach von einem fadenförmigen Zentralkörper durchzogen, um den dann die plasmatische Rindenschicht in Form einer bald engeren, bald weiteren Spirale verläuft. Hierdurch kann das Bild einer undulierenden Membran vorgetäuscht werden, und Thesing glaubt, daß namentlich auch im lebenden Präparat diese spiralige Plasmahülle oft schwer von einer undulierenden Membran zu unterscheiden sei. Auch bei verschiedenen

Spirillen, Schwefelbakterien usw., die zweifellos pflanzliche Mikroorganismen darstellen, konnten durch BÜTSCHLI ganz ähnliche Verhältnisse konstatiert werden. Ebenso glaubt THESING, die von BÜTSCHLI beschriebenen, dem Zentralkörper anliegenden kleinen Körnchen nicht im Sinne SCHAUDINNS als Kernapparat deuten zu sollen.

Man sieht, daß, wenn auch über die tatsächlichen Befunde im allgemeinen Einigkeit herrscht, doch hinsichtlich der Erklärung die Meinungen weit auseinander gehen. Hat man sich in dieser Hinsicht schon bei den relativ großen Spirochätenarten vom Charakter der Spir. plicatilis bisher nicht einigen können, so begreift es sich ohne weiteres, um wieviel schwieriger es sein muß, sich bei den außerordentlich zarten Spirochätenformen, wie der Spir. pallida oder auch Obermeieri u. a., über den feineren Bau zu unterrichten. Eine deutliche Kernstruktur ist hier nicht wahrzunehmen und, wenn es auch bei manchen dieser Arten gelingt, durch besondere Präparations- und Färbemethoden eine Art Plasmahülle nachzuweisen, so dürften doch sichere Anhaltspunkte

a b c d e f g

Fig. 1. Verschiedene Spirochätenarten (schemat. Zeichn.) nach SCHAUDINN. »Geißeln« und »undulierende Membran«.

a u. *b* Spir. pallida, *c* Spir. refringens, *d* ein kleineres, enger gewundenes Exemplar der gleichen Art, *e* Spir. aus einem ulzerierten Karzinom, *f* Spir. dentium, *g* Spir. plicatilis, Ende eines langen Individuums.

fehlen, daß es sich dabei um eine echte undulierende Membran handelt. R. KOCH, ZETTNOW, BORREL u. a. haben wenigstens bei Recurrens-, Hühner- und Syphilisspirochäten niemals eine Andeutung von undulierender Membran entdecken können. Auch ist es zweifelhaft, ob die bei der Betrachtung lebender Präparate scheinbar wellenförmig über den Spirochätenleib hinlaufenden Bewegungen namentlich bei den kleineren, zarten Spirochätenarten als der Ausdruck einer undulierenden Membran angesehen werden dürfen.

Die Darstellung von Geißeln ist bisher bei sehr wenigen Spirochäten geglückt. Wo es gelungen ist, den außerordentlich zarten und empfindlichen Geißelapparat dieser Mikroorganismen sichtbar zu machen, wie z. B. bei den Hühnerspirochäten und Recurrensspirochäten, trägt er durchaus den Charakter der Spirillengeißeln. Dichte Geißelbüschel an den Enden und an den Seiten der Spirochäten entsprechen fast ganz dem Bilde der bei den Bakterien bekannten Bewegungsorgane. Freilich verdient hervorgehoben zu werden, daß trotz dieser morphologischen Übereinstimmung der Spirochäten- und Spirillengeißeln doch in der Art

der Bewegung eine deutliche Differenz besteht. Eigentliche Ortsveränderungen, wie sie die beweglichen Bakterien aufweisen, sind bei den Spirochäten trotz lebhaftester Eigenbewegung in der Regel nur innerhalb enger Grenzen erkennbar. Auch kann die Art der Spirochätenbewegung wohl kaum ausschließlich durch Geißeln erklärt werden. Hoffmann & v. Prowazek wollen daher die bei Recurrens- und Hühnerspirochäten als peritriche Geißeln beschriebenen Gebilde überhaupt nicht als solche anerkennen, sondern betrachten sie als »aufgefaserte Periplastmyophane« und abgerissene, sich »aufpinselnde Periplastgeißelanhänge«, die seitlich am Zelleib hängen bleiben. Inwieweit gewisse bei Spir. pallida, buccalis, Balanitisspirochäte u. a. beschriebene, von den Polen ausgehende geißelartige Fortsätze, die von dem eben geschilderten Typus abweichen, wirklich als echte Geißeln zu betrachten sind, wird an späterer Stelle noch des näheren zu erörtern sein.

Die Frage, ob die Vermehrung der Spirochäten auf dem Wege der Querteilung oder Längsteilung erfolgt, ist gleichfalls lebhaft umstritten. Es muß sicherlich zugegeben werden, daß nach allen unseren Erfahrungen die Querteilung entschieden als Beweis für den bakteriellen Charakter der Spirochäten anzusehen wäre, während andererseits die Längsteilung nicht ohne weiteres dieser Annahme widerspäche. Kommt doch auch im Reiche der Bakterien eine Vermehrung auf dem Wege der Längsteilung gelegentlich vor. Die Längsteilung würde also für sich allein den Protozoencharakter der Spirochäten nicht beweisen. Perrin beschreibt für Spir. Balbianii genau die Art der Längsteilung und die dabei sich abspielenden Kernvorgänge. Auch Schaudinn, v. Prowazek, Keysselitz u. a. wollen bei einigen Spirochäten diesen Vorgang sicher beobachtet haben. Doch lassen sich ohne Frage eine ganze Reihe von Formen, die man als Beweis für die Längsteilung beschrieben und abgebildet hat, auch in anderer Weise erklären. So sind sicherlich die Y-Formen und Doppelformen von Spirochäten, denen man nicht selten begegnet, vielfach nur durch Aneinanderlagerung zweier Spirochäten zustande gekommen. Andererseits kann man aber in manchen Präparaten Bilder beobachten, die nur als der Ausdruck einer Querteilung zu verstehen sind. Man sieht Spirochäten, die durch einen außerordentlich feinen Faden miteinander in Verbindung stehen, oder findet den Lauf einer längeren Spirochäte, wie namentlich R. Koch bei Recurrens beobachtet, durch Lücken unterbrochen und deutlich in zwei oder mehr Teile zerlegt.

Von seiten der Forscher, welche von dem Protozoencharakter der Spirochäten überzeugt sind, hat man auch vielfach versucht, Entwicklungsstadien oder Geschlechtsformen der Spirochäten aufzufinden, doch sind die bisherigen Bemühungen ohne Erfolg geblieben. Gewisse als Ruhestadien der Spirochäten angesprochene Gebilde, sowie andere als trypanosomenähnliche Übergangsformen und als geschlechtlich differenzierte Elemente gedeutete Formen sind zwar gelegentlich beschrieben worden, doch erscheint in allen diesen Fällen die Deutung des Beobachteten nicht genügend begründet.

Das Verhalten gegenüber gewissen chemischen Substanzen spricht gleichfalls eher zugunsten des bakteriellen Charakters der Spirochäten. So weist Thesing darauf hin, daß die meisten Spirochätenarten nach längerer Behandlung mit starker Kalilauge in keiner Weise in ihrem Aussehen verändert werden, und Novy & Knapp betonen, daß das Verhalten der Spirochäten (Spir. Obermeieri) bei der Dialyse

gegen destilliertes Wasser insofern ganz dem der Bakterien entspricht, als sie selbst nach 24stündiger Einwirkung morphologisch unverändert und virulent bleiben. Trypanosomen gehen in dem gleichen Falle unter den Zeichen der Plasmolyse in 1 bis 2 Stunden zu grunde.

Wenn v. Prowazek aus dem Auftreten von Spirochäten innerhalb der Zellen einen Hinweis auf deren Zugehörigkeit zu den Protozoen erblicken möchte, so ist ja der Zellparasitismus auch bei den Bakterien eine weitverbreitete Erscheinung.

Die künstliche Züchtung der Spirochäten endlich stößt auf größte Schwierigkeiten. Auch hierin hat man eine Analogie zu den Erfahrungen mit den Trypanosomen und anderen Protozoen erblicken wollen, indessen bedarf es kaum weiterer Darlegungen, daß dieser rein äußerliche Umstand wenig geeignet ist, eine prinzipielle Entscheidung zu treffen, und daß uns bei manchen bekannten Bakterienarten die Züchtung erst sehr spät, ja bei einigen überhaupt noch nicht gelungen ist. Die Züchtung und Reinkultivierung ist bisher nur bei einer einzigen Spirochätenart in einwandfreier Weise möglich gewesen, und zwar bei den Zahnspirochäten. Durch die Versuche von Mühlens ist gezeigt worden, daß man unter gewissen Kautelen imstande ist, die neben fusiformen Bazillen bei Plaut-Vincentscher Angina vorkommenden Spirochäten durch anaerobe Kulturverfahren zur Entwicklung zu bringen und durch eine Reihe von Generationen weiter zu züchten. Alle übrigen Versuche haben bisher nur unvollkommene Ergebnisse geliefert. Nach Hoffmann können in mit Vaselin umrandeten Deckglaspräparaten die Balanitis- und Mundspirochäten 22 bis 50 Tage in Form und Beweglichkeit erhalten bleiben. Ähnliches berichtet Beer bezüglich der Spir. pallida. Müller & Scherber konnten sogar die bei Balanitis gangraenosa vorkommenden Spirochäten bei der Übertragung auf Serumagar unter anaeroben Bedingungen zu Kolonien auswachsen sehen, doch waren sie stets mit anderen Bakterien verunreinigt und starben bereits in der zweiten Generation ab. Ebenso vermochten Norris, Pappenheimer & Flournoy die Recurrensspirochäten außerhalb des Tierkörpers in Menschen- und Rattenblut am Leben zu erhalten und anscheinend sogar zur Vermehrung zu bringen, ohne daß es jedoch möglich gewesen wäre, über die zweite Generation hinaus eine Fortzüchtung zu erzielen. Auch Borrel & Burnet erreichten bei den Hühnerspirochäten nichts besseres. Die Vermehrung der Recurrens- und Hühnerspirochäten, sowie der Spir. refringens, die Levaditi in Collodiumsäckchen im Innern des Tierkörpers beobachten konnte, entspricht nicht dem Begriff einer eigentlichen Kultur.

Immerhin lassen sich bei den Spirochäten gewisse Eigenschaften feststellen, die bei Bakterien ungewöhnlich sind, dagegen bei Vertretern der Protozoenklasse häufiger beobachtet werden. Abgesehen von dem Verhalten einiger Spirochätenarten gegenüber Farbstoffen (Eosin) ist namentlich, wie auch Novy & Knapp besonders hervorheben, die bei dem afrikanischen Recurrensfieber gefundene Art der Zeckenübertragung ein bisher nur bei Protozoen beobachteter Vorgang. Daß die Infektionserreger von einem Zwischenwirt aufgenommen werden, in dessen Körper eine Vermehrung erfahren und nun durch Infektion der Eier auf die junge Brut übergehen, die ihrerseits wieder die Krankheit vermittelt, dürfte bisher bei bakteriellen Mikroorganismen nicht bekannt sein.

Nach allen diesen Beobachtungen und Experimenten läßt sich bezüglich der Stellung der Spirochäten heute wohl soviel aussagen, daß diese Mikroorganismen im wesentlichen die morphologischen und biologischen Eigenschaften der Bakterien besitzen, wenn sie sich auch nach der einen oder anderen Richtung hin von den sonst bekannten Bakterien unterscheiden. Im besonderen tragen die pathogenen Spirochäten des Menschen und der Tiere vorwiegend bakteriellen Charakter, und die Annahme, daß bei ihnen ein Kernapparat, ähnlich dem der Trypanosomen, eine undulierende Membran mit Geißelfaden, sowie Längsteilung vorhanden, kann bisher nicht als erwiesen gelten.

Syphilisspirochäte

(Spir. pallida s. Treponema pallidum Schaudinn).

Am 3. März 1905 gelang es Schaudinn im frischen Gewebssaft einer mit allen Vorsichtsmaßregeln exzidierten sekundären syphilitischen Papel sehr zarte, nur mit den besten optischen Hilfsmitteln gut erkennbare, lebhaft bewegliche Spirochäten zu entdecken. Er fand diese Spirochäten von den gröberen Formen, wie sie auf der Schleimhaut des Mundes und der Genitalien nicht selten vorkommen, spezifisch verschieden und vermochte sie namentlich auch bald von einer in ulzerösen Prozessen der Haut, syphilitischen wie nichtsyphilitischen, gelegentlich anzutreffenden Spirochätenart sicher zu trennen. Ihrer Zartheit wegen wurde die neue Art von Schaudinn »Spir. pallida« benannt. Später schlug Schaudinn für diesen Mikroorganismus den Namen »Treponema pallidum« vor, da er in der fehlenden undulierenden Membran, in gewissen geißelartigen Fortsätzen, sowie in einigen weiteren morphologischen Besonderheiten Merkmale erblickte, die dem Typus der echten Spirochäten fremd sein sollten*). Die Spir. pallida wurde alsdann von Schaudinn und Hoffmann auch in den tieferen Schichten syphilitischer Primäraffekte, in spezifisch erkrankten Leistendrüsen, sowie in dem durch Punktion gewonnenen Milzsaft einer frisch syphilitischen Person nachgewiesen, bei Kontrolluntersuchungen nichtsyphilitischen Materials hingegen stets vermißt. Diese Tatsachen und die weiteren regelmäßigen Spirochätenbefunde in syphilitischen Produkten, über die Schaudinn und Hoffmann in einer Reihe von Mitteilungen berichteten, in Verbindung mit der bald von allen Seiten erfolgenden Bestätigung ihrer Angaben, mußten natürlich zu dem Gedanken drängen, daß der lange gesuchte Erreger der Lues gefunden sei. Nach den Mitteilungen Metschnikoffs scheinen Gengou und Bordet schon früher die Spir. pallida in mikroskopischen Präparaten von einem harten Schanker und einer Schleimhautpapel des Rachens gesehen zu haben, konnten sie aber bei weiteren Untersuchungen nicht wieder auffinden und maßen infolgedessen dieser gelegentlichen Beobachtung keine Bedeutung bei.

Schaudinn und Hoffmann selbst sprachen sich anfänglich über die ätiologische Bedeutung der Spir. pallida mit großer Zurückhaltung

*) Der von Vuillemin vorgeschlagene Gattungsname »Spironema« ist bereits von Klebs für einen Flagellaten vergeben und konnte daher nicht angenommen werden.

aus. Daß man auch von anderer Seite nach den zahlreichen Enttäuschungen früherer Zeiten der neuen Entdeckung eine große Skepsis entgegenbrachte, war nur allzu erklärlich. Doch mußten sehr bald vor der erdrückenden Zahl bestätigender Beobachtungen alle Zweifel schwinden. Nicht nur, daß man der Spir. pallida bei den verschiedensten Produkten der erworbenen Syphilis, bei Sklerosen und sekundären Eruptionen, mit großer Regelmäßigkeit begegnete, gelang auch schon frühzeitig ihre Auffindung im Blute und in den inneren Organen hereditär-syphilitischer Föten (Buschke & Fischer), sowie namentlich bei der experimentell erzeugten Affensyphilis (Metschnikoff). Andererseits ergaben zahlreiche Kontrolluntersuchungen die Abwesenheit dieses Mikroorganismus bei allen nichtsyphilitischen Affektionen. Zwar schloß der Vorsitzende der Berl. mediz. Gesellschaft die denkwürdige Sitzung, in der Schaudinn und Hoffmann ihre wichtigen Beobachtungen bekannt gegeben hatten, mit den Worten, die Diskussion sei beendet, bis wieder ein anderer Syphiliserreger unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehme, doch hatte man von anderer Seite die hohe Bedeutung der mitgeteilten Befunde sehr bald richtig gewürdigt. Namentlich waren es Metschnikoff, Kraus und C. Fränkel, die auf Grund eigener Beobachtungen und anderweitiger bestätigender Erhebungen mit Entschiedenheit für die ätiologische Rolle der Spir. pallida bei der Syphilis eintraten. Wenn auf eine von der Redaktion der »medizinischen Klinik« ergangene Rundfrage eine Reihe von Autoritäten auf dem Gebiete der Dermatologie und Syphilis (Jadassohn, Bayet, Bettmann, v. Düring, Finger, Wolters) im Dezember 1905 noch Bedenken äußerten und die Spir. pallida nur bedingungsweise als den »wahrscheinlichen« oder »nicht unwahrscheinlichen« Erreger der Syphilis bezeichneten, so war dies in jener Zeit wohl verständlich. Wenn aber heute noch manche Forscher sich zu der rückhaltlosen Anerkennung der ätiologischen Bedeutung dieses Mikroorganismus nicht verstehen, so kann eine so weitgehende Skepsis im Hinblick auf die inzwischen gesammelten Erfahrungen und unsere allgemeinen biologischen Kenntnisse als begründet nicht mehr angesehen werden.

Daß die Spirochaete pallida der Erreger der Syphilis ist, erscheint durch folgende Tatsachen erwiesen:

Die Spir. pallida ist ein wohlcharakterisierter, von allen übrigen bisher bekannten Spirochätenarten sicher unterscheidbarer Mikroorganismus, der lediglich in syphilitischen Krankheitsprodukten anzutreffen ist. Hier findet sich die Spir. pallida mit größter Regelmäßigkeit. Alle ursprünglich gegen diese Tatsache erhobenen Einwendungen, wie z. B., daß es sich in den gefärbten Präparaten um Kunstprodukte, um Bakterien, die in der Farblösung enthalten seien, usw. handle, haben sich als völlig unhaltbar erwiesen. Ebenso darf die anfänglich vielfach ausgesprochene Vermutung, wir hätten es mit akzidentellen, nur in offenen ulzerösen Prozessen vorhandenen Parasiten zu tun, als widerlegt gelten. Es steht fest, daß die Spir. pallida ebenso regelmäßig in völlig intakten und geschlossenen syphilitischen Produkten vorkommt, und es ist vor allen Dingen wichtig, daß man sie hier, wie überhaupt in allen tieferen Teilen des Gewebes, ganz allein, ohne jede Vermischung mit anderen Mikroorganismen, antrifft. Das Vorkommen der Spirochäten im Blute bei akquirierter Lues, sowie namentlich im Blute und in den inneren Organen bei hereditär-syphilitischen Kindern ist ein weiterer wichtiger Beweis für die ursächliche Beziehung der Parasiten zur

Syphilis. Es kommt hinzu, daß die Verbreitung der Spir. pallida im infizierten Organismus nach allgemeiner Erfahrung den pathologisch-anatomischen Veränderungen entspricht. Nicht nur, daß die Spir. pallida gewöhnlich in allen frischen syphilitischen Krankheitsprodukten anzutreffen ist, die nach klinischer Beobachtung und nach den Ergebnissen des Tierexperimentes als infektiös betrachtet werden müssen, finden wir sie hier ganz besonders auch in einer den histologischen Veränderungen durchaus entsprechenden Anordnung. Wie zahlreiche, an Schnittpräparaten ausgeführte Untersuchungen gelehrt haben, sind die bei der Syphilis im Vordergrund stehenden Bindegewebs- und Gefäßerkrankungen wesentlich der Sitz der Spirochäten. Damit wird natürlich der gelegentlich gehörte Einwand, das Vorkommen der Spir. pallida bei kongenitaler Syphilis sei lediglich eine kadaveröse Erscheinung, vollkommen hinfällig, wie ja auch die ganz frischen Untersuchungen eines derartigen Materials die Unhaltbarkeit jener Behauptung längst erwiesen haben. Durch Forschungen aus jüngster Zeit ist endlich festgestellt, daß die Spir. pallida nicht nur bei primärer und sekundärer Syphilis, sondern auch bei den Spätformen und eigentlich gummösen Veränderungen der tertiären Syphilis, bei denen sie ursprünglich nicht nachgewiesen werden konnte, gleichfalls vorkommt, wenn auch in äußerst geringer Zahl.

Genau wie bei der Syphilis des Menschen, ist bei der experimentell erzeugten Affensyphilis die Spir. pallida in den spezifischen Gewebsveränderungen nachweisbar. Sie findet sich hier nur, wie es scheint, gewöhnlich in geringerer Zahl als beim Menschen. Auch in denjenigen Fällen, wo die Infektion nicht mit Menschenmaterial vorgenommen wird, sondern eine Übertragung von Tier zu Tier erfolgt, ist die Spir. pallida regelmäßige Begleiterin der Affensyphilis und kann in irgend einer der späteren Generationen ebensogut nachgewiesen werden, wie in der ersten Generation.

Nach alledem kann ein Zweifel kaum noch bestehen, daß wir es bei der Spir. pallida mit dem Erreger der Syphilis zu tun haben. Es versteht sich von selbst, daß noch viele Fragen der Syphilisätiologie zu klären und manche auffälligen Verhältnisse weiter zu erforschen sind. So gilt es im besonderen zu untersuchen, weshalb die Zahl der Spirochäten in den erkrankten Partien eine so wechselnde ist, so daß beispielsweise in dem einen Primäraffekt der Nachweis der Spirochäten außerordentlich leicht gelingt, in einem anderen Falle aber erst nach wiederholter langdauernder Durchmusterung vieler Präparate. Wenn von verschiedenen Seiten auch heute immer noch betont wird, zur endgültigen Anerkennung der Spir. pallida müsse deren Reinzüchtung und die erfolgreiche Infektion von Versuchstieren mit Reinkulturen verlangt werden, so stellt man hier eine Forderung auf, die bei vielen anderen, als spezifischen Krankheitserregern allgemein anerkannten Mikroorganismen bisher nicht erfüllt ist. Das gleiche Bedenken könnte man heute ohne weiteres gegenüber den Malariaparasiten, den Leprabazillen, ja selbst den Pneumokokken, Typhusbazillen, Choleravibrionen u. v. a. geltend machen. Es wäre sicherlich außerordentlich wertvoll, wenn es gelänge, mit Reinkulturen der Spir. pallida positive Infektionsresultate zu erzielen, doch muß auch ohne diesen Beweis die Spir. pallida schon jetzt als Erreger der Syphilis angesprochen werden. Es ist Tatsache, daß sie die regelmäßige Begleiterin aller syphilitischen Krankheitsprodukte des Menschen und des Affen ist, und es steht ebenso fest, daß

sie ausschließlich hier und sonst nirgends angetroffen wird. Die Behauptung, man habe es möglicherweise nur mit einem spezifischen Nosoparasiten zu tun, der nicht die Ursache, sondern einfach Begleiter der Syphilis sei, ist vom Standpunkte der Logik vielleicht berechtigt, widerspricht aber allen Erfahrungen, die bisher auf ätiologischem Gebiete gemacht worden sind.

1. Morphologie.

Die Spir. pallida ist ein außerordentlich zarter Mikroorganismus, der nur mit allerbesten optischen Hilfsmitteln genauer beobachtet werden kann. Die Untersuchung ist zwar mit gewöhnlicher Ölimmersion möglich, doch ist zur Erkennung genauerer Einzelheiten die Benutzung von Apochromaten und Kompensationsokularen unerläßlich.

Frisches Präparat.

Die Beobachtung der Spirochäten im lebenden Zustand wird am besten in der Weise vorgenommen, daß man ein Tröpfchen der Gewebsflüssigkeit entweder als hängenden Tropfen untersucht oder auf einen Objektträger bringt, ein Deckglas auflegt und das Präparat mit Wachs oder Paraffin umzieht. Bei dieser letzteren Methode scheint nach Hoffmann die Beweglichkeit der Spirochäten deutlicher zu sein und länger erhalten zu bleiben, als bei der Anfertigung hängender Tropfen. Beer fand die Spir. pallida in derartigen Präparaten, die bei 20—27° aufbewahrt wurden, noch nach drei Wochen lebend und beweglich. Vielleicht spielt der Abschluß des Sauerstoffes dabei eine Rolle. Die Verdünnung des Untersuchungsmaterials mit physiologischer Kochsalzlösung oder Ascitesflüssigkeit ist zulässig (Schaudinn, Hoffmann, Beer).

Die Spir. pallida stellt sich im ungefärbten Präparat als äußerst zartes, schwach lichtbrechendes Gebilde dar. Sie besitzt schraubenförmige Gestalt und ist ausgezeichnet durch steile, enge, korkzieherartige Windungen. Die Enden erscheinen zugespitzt. Charakteristischerweise zeigt die Spirochäte trotz ihrer Windungen in toto einen schnurgeraden Verlauf.

Die Länge der Spir. pallida beträgt 4—10—14 μ und ist demnach geringer als die der meisten übrigen Spirochätenarten. Der Dickendurchmesser ist unmeßbar dünn und beträgt nach Schaudinn bei den dicksten Exemplaren höchstens bis $^1/_4$ μ. Die Zahl der Windungen schwankt im allgemeinen von 6—14, doch kommen zuweilen auch längere Formen mit 20, 24, ja noch mehr Windungen vor. Neuere Messungen von Hoffmann & Halle an gefärbten Präparaten (Weidenreich-Giemsa) hatten folgendes Ergebnis: Windungslänge durchschnittlich 1—1,2 μ, Windungstiefe 1—1,5 μ, Dicke $^1/_4$ μ oder wenig mehr. Man findet oft in ein und demselben Präparat neben sehr kurzen, äußerst lange Spirochäten. Die Windungen pflegen nach den Enden zu an Höhe abzunehmen, so daß die ganze Spirochäte hier etwas dünner erscheint. Sehr charakteristisch ist, daß die typische Spiralform nicht nur in der Bewegung, sondern auch in der Ruhe dauernd erhalten bleibt, ein Umstand, der ihr ein eigentümliches »gedrechseltes« Aussehen verleiht (Schaudinn). Die Spiralform, die bei Spir. pallida präformiert ist, wird nur bei Schädigungen aufgegeben.

Die Bewegung, die in frischen Präparaten eine sehr lebhafte sein kann, ist die für die Vertreter der Spirochätenklasse charakteristische. Sie besteht in einer Rotation um die Längsachse, in einem Vor- und Rückwärtsgleiten, sowie in Beugebewegungen des ganzen Körpers. Eine eigentliche Ortsveränderung findet dabei kaum statt, so daß, wie es R. Koch für Recurrensspirochäten beschrieben hat, die einzelnen Exemplare mitunter stundenlang an der nämlichen Stelle des Gesichtsfeldes beobachtet werden können. Schaudinn will gesehen haben, daß gelegentlich eine eigenartige Wellenbewegung über den ganzen Spirochätenleib dahinstreicht, und glaubt hierin die Andeutung einer undulierenden Membran erblicken zu dürfen. Nach Krysztalowicz & Siedlecki sollen auch hin und wieder Kontraktionsbewegungen zu beobachten sein.

Bei Zusatz von Glyzerin ziehen sich die Spirochäten unter Umständen zu einem kurzen, spindelförmigen, an Malariasporozoiten erinnernden Gebilde zusammen, nachdem zunächst die Windungen verloren gegangen sind und die Spirochäten sich gerade gestreckt haben (Schaudinn & Hoffmann).

Gefärbtes Präparat.

Mit den gewöhnlichen Farbstoffen ist die Spir. pallida ohne weiteres nicht darstellbar. Es bedarf, wie Schaudinn & Hoffmann schon in ihrer ersten Mitteilung hervorhoben, der Anwendung besonderer Färbemethoden. Hiermit aber ist es Hoffmann gelungen, selbst in älteren Ausstrichpräparaten, die seit 4 Jahren ungefärbt aufbewahrt worden waren, die Spirochäten noch zur Darstellung zu bringen.

Schaudinn & Hoffmann haben anfänglich die folgende kräftige Modifikation des Giemsaverfahrens empfohlen:

Ausstrich des Materials in möglichst dünner Schicht. Das lufttrockene Präparat wird etwa 10 Min. in Alkoh. abs. fixiert. Färbung 16 bis 24 Stunden in einer frisch bereiteten Mischung von:

1. 12 Teilen Giemsa-Eosinlösung (2,5 ccm 1proz. Eosinlösung auf 500 ccm Wasser),
2. 3 Teilen Azur I (Lösung 1 : 1000 Wasser),
3. 3 Teilen Azur II (Lösung 0,8 : 1000 Wasser).

Hierauf Abspülen in Wasser, Trocknen, Zedernöl.

Noch zweckmäßiger ist die Anwendung der später von Schaudinn & Hoffmann vorgeschlagenen fertigen und haltbaren Giemsalösung. Diese Farbmischung wird nach den Angaben von Giemsa von Grübler, Leipzig, hergestellt und ist von dort gebrauchsfertig zu beziehen*). Die genaue Vorschrift des Färbeverfahrens lautet:

1. Härtung des lufttrocknen, sehr dünnen Ausstrichs in Alkoh. abs. (15—20 Min.), Abtupfen mit Fließpapier.
2. Verdünnung der Farblösung mit Aq. dest. in weitem graduierten Meßgefäß unter Umschütteln (1 Tropfen auf etwa 1 ccm Wasser).

*) Zusammensetzung der haltbaren Giemsalösung:

Azur II — Eosin 3 g
Azur II 0,8 g

werden im Exsiccator über Schwefelsäure gut getrocknet, aufs feinste gepulvert und durch ein feinmaschiges seidenes Sieb gerieben; alsdann in Glycerin (Merck, chemisch rein) 250 g bei 60° unter Schütteln gelöst. Hierauf Methylalkohol (Kahlbaum I) 250 g hinzugefügt, der vorher auf 60° erwärmt wurde. Gut schütteln, 24 Stunden bei Zimmertemperatur. Filtrieren.

Am besten wird die Farblösung aus gut mit Alkoh. abs. gespülter Tropfflasche dem Wasser zugefügt. Das Wasser wird vorteilhaft vor der Mischung mit der Farblösung mit etwas Kaliumkarbonat (1—10 Tropfen einer 1 promill. Lösung) versetzt.

3. Übergießen des Präparates ohne jeden Verzug mit der frisch verdünnten Lösung. Färbedauer am besten 1 Stunde.
4. Abwaschen im scharfen Wasserstrahl.
5. Abtupfen mit Fließpapier, Trocknen.

SCHAUDINN fixiert die frischen Ausstrichpräparate mit Osmiumdämpfen, um die Spirochätenform möglichst unverändert zu erhalten. Die Windungen und Enden der Spir. pall. sollen bei dieser Fixierung deutlicher hervortreten. Die Osmierung darf nur einen Augenblick vorgenommen werden, da sonst die Färbbarkeit leidet.

Neuerdings empfiehlt HOFFMANN, die Objektträger schon vor dem Ausstreichen des Materials nach WEIDENREICH *) mit Osmiumdämpfen zu präparieren. Selbst in dickeren Ausstrichen wird hierbei die Entstehung störender Niederschläge vermieden.

Die Färbedauer etwas länger auszudehnen, etwa 4—6 Stunden, ist oft vorteilhaft (SOBERNHEIM & TOMASCZEWSKI).

Niederschläge, die bei der Giemsafärbung entstehen, sind nach NEUMANN durch 90proz. Alkohol (wenige Sekunden) und kurze Nachfärbung mit Giemsalösung (ohne Alkalizusatz) zu beseitigen. Auch LIPSCHÜTZ gibt an, daß absoluter Alkohol nach $^1/_2$—1 Minute die Spirochäte in Giemsapräparaten anscheinend noch gut gefärbt läßt, während Essigsäure ($^1/_4$ %) sie nach 10 Sekunden völlig entfärbt.

Als weitere Färbemethoden sind angegeben worden:

F ä r b u n g nach MARINO. Die dünnen Ausstrichpräparate werden ohne jede Fixierung mit dem für Protozoenfärbung **) angegebenen »Marinoblau« behandelt. Die Lösung besteht aus Azurblau 0,04 g, Methylalkohol 20 ccm. Färben der Präparate, etwa 10 Minuten, und ohne Waschen oder Abspülen, Nachfärben mit wäßriger Eosinlösung (1:20 000), etwa 1—2 Minuten.

NICOLAS, FAVRE & ANDRÉ erhielten gute Resultate mit einem frisch bereiteten Gemisch von:

Azur II. Lös.	(1 : 1000)	5 ccm
Eosinlös.	(1 : 1000)	10 ccm
Wasser		40 ccm

Färbung 18—24 Stunden, hierauf Abwaschen und 1—2 Min. in eine 5proz. Tanninlösung. Abwaschen, Trocknen.

Nach REITMANN werden die lufttrocknen und 10 Min. in reichlichen Mengen von Alkoh. abs. fixierten Ausstrichpräparate durch Aq. dest. auf 5 Min. in eine 2proz. Lösung von Phosphorwolframsäure übergeführt. Gründliches Abspülen mit Aq. dest. und 70proz. Alkohol. Färben mit unverdünntem Karbolfuchsin unter Erwärmen, Abspülen mit Lei-

*) Münch. med. Woch., 1906, Nr. 8, S. 384. Die Vorschrift lautet: 5 ccm einer 1proz. Überosmiumsäurelös. (Osmiumtetroxyd) werden in flacher Schale mit 15 Tr. Eisessig vermischt. Die Objektträger werden für 2—3 Minuten auf die Schale gelegt, das ganze mit einer nicht zu hohen Glasglocke bedeckt. Auf die den Osmiumdämpfen zugekehrte Seite des Objektträgers bringt man dann einen Tropfen des Gewebssaftes, läßt die O.-Dämpfe noch weiter etwa 30 Sek. einwirken und streicht das Material nun gut aus.

**) Ann. Pasteur, 1904.

tungswasser, kurzes Schwenken in einer Schale mit 70proz. Alkohol, Abwaschen in Wasser, Trocknen. Intensive Rotfärbung der Spirochäten.

Oppenheim & Sachs behandeln die lufttrocknen dünnen Ausstriche ohne vorherige Fixierung mit alkoholischer Karbolgentianaviolettlösung (5proz. wäßrige Karbolsäurelösung 100 ccm, konz. alkohol. Gentianaviolettlösung 10 ccm). Erwärmen über der Flamme bis zur Dampfentwicklung, vorsichtiges Abspülen mit Wasser, Trocknen. Spirochäten deutlich blau gefärbt.

Ploeger verfährt ähnlich und taucht die lufttrocknen Objektträgerausstriche ohne vorhergehende Fixierung für 1 Minute in Karbolgentianaviolettlösung nach Czaplewski (10proz. konz. alkohol. Gentianaviolettlösung gelöst in $2\frac{1}{2}$proz. Karbollösung) und spült gut mit Wasser ab. Die Spirochäten erscheinen blaßlila gefärbt.

Nach Proca & Vasilescu werden die in Alkoh. abs. fixierten Präparate 10 Min. gebeizt mit einer Mischung von:

Acid. carbol. 50
Tannin 40
Wasser 100
Bas. Fuchsin 2,5 (gelöst in 100 ccm Alkoh. abs.).

Hierauf Abspülen mit Wasser, Färbung 5—10 Min. mit Karbolgentianaviolett.

Herxheimer benutzt eine heiß gesättigte Gentianaviolettlösung (10 ccm Gentianaviolett auf 100 ccm Aq. dest.), die man innerhalb 2 Stunden abkühlen läßt und filtriert. Färbung der in Alkohol fixierten Präparate 15 Minuten in der Kälte, Abspülen mit Wasser. Kürzere Färbung unter Erwärmen nicht zweckmäßig.

Nach Herxheimer & Hübner läßt sich die Spir. pall. mit filtrierter wäßriger Lösung von Nilblau B. R. oder Capriblau, je 1 : 1000, in etwa 16—24 Stunden gut färben. Mit Nilblau erscheinen die Spirochäten dunkelblau und scharf gefärbt, mit Capriblau von mehr grauer Farbe.

Färbung nach Davidsohn. Kresylviolett (»R. extra« der Mühlheimer Farbenfabrik) wird, etwa eine Messerspitze, in 100 ccm Aq. dest. kalt gelöst. Ein Überschuß des Farbstoffes soll am Boden ungelöst zurückbleiben. Deckglasausstrich, Fixierung. Behandlung der Präparate $\frac{1}{2}$—1—40 Stunden (kein Unterschied im Erfolg) mit der frisch filtrierten Lösung. Man läßt die Farbflüssigkeit einfach ablaufen oder spült sie mit Aq. dest. ab.

Sabolotny beizt die fixierten Ausstrichpräparate mit 5proz. Karbolsäurelösung und färbt eine Viertelstunde mit frisch bereiteter Mischung von 1 % Azur- und 0,2 % Eosinlösung unter Erwärmen.

Goldhorn nimmt eine Lösung von Methylenblau 2 g, Lithiumkarbonat 2 g, Wasser 200 ccm und erhitzt dieselbe. Nach dem Erkalten wird durch Watte filtriert und eine Hälfte der Lösung mit 5 % Essigsäure bis zu deutlich saurer Reaktion versetzt. Hierauf Mischen beider Hälften und Zusatz von $\frac{1}{2}$ % Eosinlösung, bis die filtrierte Farblösung blaßblau und leicht fluorescierend erscheint. Der entstehende Niederschlag wird am nächsten Tage abfiltriert, getrocknet und zu ca. 1 % in Methylalkohol gelöst. Die nicht fixierten Ausstrichpräparate werden hiermit in wenigen Sekunden gefärbt.

Nach Dudgeon werden die Decklaspräparate mit ein paar Tropfen einer 1proz. Lösung von Leishmanschem Pulver in Alkoh. abs. be-

deckt; hierdurch Fixierung und Färbung des Präparats in 30 Min. Hierauf läßt man die doppelte Menge von Aq. dest. auf die LEISHMANsche Lösung tropfen und noch weiter 5 Min. färben. Abspülen mit Aq. dest., eine Minute lang, Trocknen.

NEISSER hat mit Erfolg eine von DE JONGE (Batavia) für Malariaparasiten angewandte Färbung benutzt, die eine Kombination von Leishman- und Giemsafärbung darstellt. Die Vorschrift ist: Objektträgerausstrich; mit Pipette werden 15 Tropfen einer Farblösung von Azur II 0,16, Eosin 0,1, Äthylalkohol ad 100, aufgebracht und sogleich hinterher 30 Tropfen Aq. dest. Sorgfältiges Mischen, Färbung 1 Std., Abspülen im Wasserstrahl.

BERGER empfiehlt für Schnellfärbung der Spirochäten eine Kombination von Azurlösungen mit verschiedenartigen gesättigten Farblösungen. Am besten folgende Methode: Behandlung der in Alkohol fixierten Präparate mit Azur II-Lösung (GIEMSA) 1 Min.; Abspülen, Trocknen, kurzes Durchziehen durch die Flamme. Färbung (3—5 Min.) mit einer Mischung von 4 ccm konz. alkohol. Gentianaviolett- oder Dahlialösung und 20 ccm Aq. dest., Abspülen, Trocknen.

BORREL & BURNET geben folgendes Verfahren an zur Erzielung dünner Ausstriche und kräftiger Spirochätenfärbung. Ein möglichst kleines Gewebsstückchen (Sklerose, Plaque usw.) wird exzidiert, leicht mit der Skalpellspitze gekratzt, dann hintereinander auf mehrere Deckgläser übertragen, die vorher mit je einem Tropfen Aq. dest. beschickt waren. Die gelockerten Gewebsteilchen verbreiten sich durch Diffusion rasch in dem Wassertropfen. Namentlich auf den letzten Präparaten gleichmäßig dünne Ausbreitung gesichert. Behandlung mit LÖFFLERscher Beize, Färbung mit ZIEHLscher Lösung.

Mittels klassischer Romanowskyfärbung (mindestens 14 Std.) wollen BABES & PANEA gute Resultate erzielt haben.

BANDI & SIMONELLI empfehlen besonders die MAY-GRÜNWALDsche Methode.

Nach WEITLANER ist die Spir. pall. mit LÖFFLERS Methylenblau färbbar.

Daß eine Färbung mit Karbolfuchsin, mit polychromem Methylenblau, PLEHNscher Lösung (für Malariaplasmodien), konz. wäßriger Gentianaviolettlösung usw. unter Umständen gelingt, wird von OPPENHEIM & SACHS hervorgehoben.

Der GRAMschen Färbung gegenüber verhält sich die Spir. pall. negativ (MULZER, WEENEY, LIPSCHÜTZ).

Von allen diesen zahlreichen bisher geprüften und empfohlenen Färbemethoden dürfte kaum eine einzige besseres leisten als die von SCHAUDINN & HOFFMANN bevorzugte Giemsafärbung. Gerade in Giemsapräparaten, am besten mit Hilfe der fertigen haltbaren Lösung hergestellt, lassen sich die besonderen Merkmale der Spir. pall. ausgezeichnet erkennen. Bei allen übrigen Methoden ist der Erfolg entweder unsicherer, oder aber man erhält Präparate, in denen die Spir. pall. zwar sehr kräftig tingiert erscheint, damit aber ihre charakteristischen zarten Formen und namentlich die Unterschiede gegenüber ähnlichen Spirochätenarten vermissen läßt. Zum genaueren Studium der Spir. pall. im gefärbten Präparat erscheint daher wesentlich die Giemsafärbung geeignet. Die folgenden Beschreibungen beziehen sich lediglich auf derartige Präparate.

Im gefärbten Zustand zeigt die Spir. pall. ein außerordentlich charakteristisches Aussehen, das freilich in der Regel von dem im lebenden Zustande zu beobachtenden Bilde etwas abweicht. Nur bei rascher Fixierung, am besten unter Anwendung der Osmiummethode, pflegen die Formen der Spir. pall. gut erhalten zu bleiben, so daß man in solchen Fällen auch im gefärbten Präparat die gestreckten Elemente mit den steilen, nach den Enden zu niedriger werdenden regelmäßigen Windungen beobachten kann. Meist aber ist das Aussehen ein etwas anderes. Die ganze Spirale erscheint in gefärbten Präparaten gleichsam aufgelockert, die Windungen etwas größer und flacher, namentlich in den mittleren Teilen des Spirochätenkörpers; auch weicht die Spirochäte gewöhnlich im ganzen von der gestreckten Form ab und weist Windungen und Krümmungen ihrer Längsachse auf. Offenbar sind diese Formveränderungen auf die mit der Antrocknung und Fixierung verbundenen Schädigungen des Protoplasmas zurückzuführen.

Fig. 2. Spir. pall. Nässende Papel. Ausstrichpräp., Alkoholfixierung, Giemsafärbung. Vergr. 1000fach. Die Spirochäten zeigen die für gefärbte Präparate charakteristische Form.

In gut gelungenen Präparaten zeigt die Spir. pall. eine zwar zarte, aber deutliche Rotfärbung, die namentlich dann besonders klar hervortritt, wenn die Spirochäte über ein rotes Blutkörperchen hinwegläuft. Überhaupt scheinen die Spirochäten eine gewisse Affinität zu den roten Blutkörperchen zu besitzen, da man sie sehr häufig in der Nähe dieser letzteren antrifft. Sie pflegen sich dicht an die Blutkörperchen anzulegen, sie zu kreuzen oder auch gelegentlich kranzartig zu umrahmen.

Die Spirochäten lagern sich an manchen Stellen haufenweise zusammen, so daß zopfartig verflochtene Gebilde oder auch dichte Knäuel von Spirochäten zu beobachten sind (Levaditi, Nicolas, Favre & André, Mulzer, Sobernheim & Tomasczewski, Bandi & Simonelli, Doutrelepont u. a.). Herxheimer & Opificius beschreiben rosettenartige Gruppierung, derart, daß größere Mengen von Spirochäten mit dem einen Ende aneinanderhaften.

Nicht selten stößt man im gefärbten Präparat auch auf atypische Formen. Abgesehen von ungewöhnlich zarten Spirochäten, sowie sehr kurzen Spiralen mit verhältnismäßig lockeren Windungen sieht man zuweilen Exemplare der Spir. pall., die schleifenförmig gewunden und verschlungen sind. Häufig ist gerade das Ende der Spirochäte zu Schleifenform aufgewickelt, so daß hier bei flüchtiger Betrachtung ein endständiger, kugelförmiger Körper vorgetäuscht werden kann. Involu-

tionsformen in Gestalt von kurzen, deformierten Fragmenten, gekörnten spirochätenähnlichen Gebilden, gequollenen, aufgeknäuelten und verklumpten Spirochäten sind von WECHSELMANN & LÖWENTHAL, KRAUS & PRANTSCHOFF, DOUTRELEPONT & GROUVEN, HOFFMANN & BEER u. a. beschrieben worden. Die Y-Formen, die von vielen Seiten gesehen und erwähnt worden sind, sind oft zweifellos durch Aneinanderlagerung zweier Spirochäten zu erklären. In anderen Fällen gewinnt es freilich fast den Anschein, als seien diese Gebilde durch Längsteilung entstanden; man sieht alsdann eine Spirochäte von verhältnismäßig starkem Dickendurchmesser sich an einer bestimmten Stelle in zwei feinere Spiralen teilen. Etwas ähnliches hat HOFFMANN auch in Schnittpräparaten beobachtet. Indessen kann auch hier die Möglichkeit

Fig. 3. Spir. pallida. Mundplaque, Ausstrichpräp., Alkoholfixierung, Giemsafärbung. Vergr. etwa 1600fach. Spirochäten von typischer Form, wie Fig. 2, nur bei stärkerer Vergrößerung.

nicht ganz von der Hand gewiesen werden, daß zwei miteinander dicht verschlungene, nach der Färbung nicht mehr getrennt erkennbare Exemplare die Erscheinung der Längsteilung vortäuschen. Das gleiche gilt von Bildern, bei denen man das eine oder auch beide Enden einer scheinbar isolierten Spirochäte einfach sieht, während der übrige oder auch nur mittlere Teil des Spirochätenleibes doppelte Spiralwindungen erkennen läßt.

Als Geißelfäden hat zuerst SCHAUDINN außerordentlich feine Fortsätze der Spir. pall. beschrieben, welche bei Behandlung der Präparate nach der LÖFFLERschen Geißelfärbungsmethode an beiden Enden sichtbar werden. Auch durch MULZER, HERXHEIMER & LÖSER u. a. konnten diese Angaben bestätigt werden. Diese zarten Fäden zeigen nach

den Abbildungen SCHAUDINNS nicht die korkzieherartigen Windungen der Spirochäte selbst, sondern mehr lockere, geißelartige Windungen. An jedem Ende der Spirochäte kann man einen, unter Umständen auch zwei Fortsätze erkennen; in dem letzteren Falle glaubt SCHAUDINN die doppelten Geißeln als Ausdruck beginnender Längsteilung deuten zu sollen. Auch in gewöhnlichen Giemsapräparaten kann man diese zarten Gebilde an einigen Spirochäten gelegentlich wahrnehmen, doch ist ihre Erkennung nicht ganz leicht. SCHAUDINN will sie sogar an lebenden Spirochäten, im ungefärbten Präparat, fast noch leichter erkannt haben. Ob diese geißelartigen Fortsätze der Spirochäte indessen wirklich als echte Geißeln anzusprechen sind, muß vorläufig noch aus besonderen Gründen bezweifelt werden. Von verschiedenen Seiten (BORREL,

Fig. 4. Spir. pallida. Nässende Papel, Ausstrichpräp., Alkoholfixierung, Giemsafärbung. Vergr. 1000fach. Neben typischen Formen sind sehr zarte, kurze Spirochäten, auch solche mit schleifenförmig gewundenen Enden, sowie längere, verschlungene Exemplare vorhanden.

KRYSZTALOWICZ & SIEDLECKI u. a.) ist mit Recht betont worden, daß die vermeintlichen Geißeln nichts weiter als außerordentlich feine Ausläufer der Spirochäte sein könnten, nicht aber besondere Bewegungsorgane. Hierfür spricht namentlich der Umstand, daß man nicht selten die beschriebenen Fortsätze in der gleichen Weise spiralig gewunden sieht, wie die Spirochäte selbst, aus der sie ganz allmählich ohne schärfere Abgrenzung sich zu entwickeln scheinen. Es kommt hinzu, daß man bisweilen zwei Spirochäten durch einen solchen zarten spiralig gewundenen Faden miteinander zusammenhängen sieht, ein Bild, das im übrigen kaum anders, als im Sinne einer Querteilung gedeutet werden kann. Es ist nach den bisherigen Beobachtungen nicht unwahrscheinlich, daß echte Geißelfäden der Spir. pall. über-

haupt noch nicht dargestellt worden sind. Auch würde die Existenz von Geißeln im Hinblick auf die inzwischen erhobenen positiven Geißelbefunde bei Recurrens- und Hühnerspirochäten nicht mehr, wie SCHAUDINN anfänglich glaubte, eine nur der Spir. pall. zukommende Eigenschaft sein. HOFFMANN & v. PROWAZEK haben neuerdings die gleichen geißelartigen Ausläufer wie bei Spir. pall. auch bei der Balanitisspirochäte, Spir. buccalis und Spir. Vincenti nachgewiesen und halten sie für Periplastfortsätze.

Es ist bisher nicht gelungen, eine besondere Struktur des Spirochätenleibes bei Spir. pall. nachzuweisen. Obwohl SCHAUDINN mit größtem Eifer auf eine undulierende Membran und Kernapparat fahndete, haben alle seine Bemühungen nach dieser Richtung ergebnislos geendet. WECHSELMANN & LÖWENTHAL geben an, daß bei ultramikroskopischer Untersuchung Kerne an den Spirochäten zu erkennen seien. HERXHEIMER hat eine Reihe von Körnungen und Gebilden teils innerhalb, teils außerhalb der Spir. pall. beschrieben, die er als kernartige Elemente bzw. Ruhe- und Entwicklungsstadien der Spir. pallida zu betrachten geneigt ist. Einen Teil dieser hauptsächlich bei seiner Gentianaviolettfärbung auftretenden Formen hat er später selbst als Kunstprodukte und Farbniederschläge erkannt, und es dürfte sich bezüglich kleiner intrazellulär gelagerter Körnchen, die er noch als spezifische Protoplasmabestandteile anspricht, kaum anders verhalten.

Ebenso stehen Beobachtungen von KRYSZTALOWICZ & SIEDLECKI über eigentümliche Entwicklungsformen der Spir. pallida bisher ganz vereinzelt da und müssen, solange man nicht von anderer Seite zu bestätigenden Resultaten gelangt, mit großer Reserve aufgenommen werden. Die genannten Autoren wollen in ihren nach der Methode MARINO gefärbten Präparaten in der Mitte des Spirochätenleibes ein vakuolenartiges Gebilde gesehen haben, das sie als einen an Chromatinsubstanz armen Kernapparat betrachten. Außer den bekannten Y-Formen sind ihnen alsdann Trypanosomenformen begegnet, gleichfalls mit Vakuolen, Längsteilung und rudimentärer undulierender Membran. Alle Übergänge von Spirochäten zu Trypanosomenformen sollen vorkommen. Sie behaupten sogar, Geschlechtsformen unterscheiden zu können und in einem Falle auch den Vorgang der Vereinigung beobachtet zu haben. Die Trypanosomen fassen sie als die geschlechtliche, die Spirochäten als die ungeschlechtliche Form des Parasiten auf.

Welche Bedeutung den von RECKZEH in syphilitischen Drüsen beobachteten »protoplasmatischen Körperchen« zukommt, ist nicht sicher zu sagen. Daß sie etwa als Entwicklungsstadien der Spir. pallida aufzufassen seien, ist wenig wahrscheinlich.

In diesem Zusammenhange sei auch der SIEGELschen Befunde gedacht. Bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, deren Erreger uns bisher noch unbekannt, wie Scharlach, Pocken, Maul- und Klauenseuche, will SIEGEL im Blut und in den Gewebssäften Gebilde entdeckt haben, die er als Protozoen deutet und in ursächlichen Zusammenhang mit den betreffenden Krankheiten setzt. Auch bei Syphilis glaubt er den Erreger in Gestalt eines in den spezifischen Produkten und im Blute nachweisbaren Protozoon (»Cytorrhyctes luis«) gefunden zu haben und gibt in einer Reihe von Arbeiten eine genauere Beschreibung dieses vermeintlichen Mikroorganismus. Auch von FREUND, MERK, JANCKE u. a. sind diese Gebilde gesehen worden. Vielleicht stimmen sie auch mit

älteren, ähnlichen Beobachtungen überein (Vgl. dies. Handb., Bd. III, S. 900). Nachdem der Syphiliserreger in Gestalt der Spir. pallida entdeckt worden war, konnte man nur noch auf die Vermutung kommen, daß die Siegelschen Gebilde etwa in den Entwicklungskreis der Syphilisspirochäte gehörten, doch scheint auch diese Annahme heute nicht mehr haltbar zu sein. Obwohl anfänglich selbst F. E. Schulze an die Protozoennatur der Siegelschen Körperchen glaubte, ist ein Beweis hierfür bis heute nicht erbracht worden. Namentlich auf Grund der sorgfältigen Untersuchungen von Mühlens & Hartmann über die »Vaccineparasiten« darf die von Siegel seinen Befunden gegebene Deutung wohl als eine irrtümliche bezeichnet werden. Alle von Siegel zugunsten des Protozoencharakters geltend gemachten Beobachtungen, wie Bewegungsform, Sporulation usw. sind nach Mühlens & Hartmann nur vorgetäuscht. Man kann im übrigen sich leicht überzeugen, daß Formen wie die von Siegel beschriebenen auch normalerweise in Blut und Gewebssäften anzutreffen sind und höchstwahrscheinlich als Zerfallsprodukte der Blutkörperchen oder anderer Körperzellen angesprochen werden müssen.

Eine Züchtung der Spir. pallida ist bisher nicht geglückt. Bertarelli, Volpino & Bovero erhielten bei Verimpfung von Drüsensaft Syphilitischer in Menschenblut, das mit 50 % Natr. citr. versetzt war, bei 27—30° und bei 37° nur negative Resultate. De Souza & Pereira sahen in Citratblut mit Kochsalzzusatz ebensowenig Wachstum. Auch auf anderen Substraten, wie Ascites, Blutagar usw., tritt anscheinend keine Vermehrung ein (Hoffmann, Ficker). Die neueren Mitteilungen von Leuriaux & Geets über künstliche Züchtung der Syphilisspirochäte auf erstarrtem Schweineserum und die hierbei zu beobachtenden Formveränderungen (Siegelsche Protozoen, Trypanosomen, Spirochäten usw.) können einer ernsten Kritik nicht standhalten.

2. Vorkommen der Spirochaete pallida bei Syphilis.

a) Untersuchungsmethoden.

Zum Nachweis der Spir. pallida ist die geeignete Entnahme des Untersuchungsmaterials von größter Bedeutung. Handelt es sich um die Untersuchung von Primäraffekten oder sekundären Efflorescenzen, so ist es nötig, die Oberfläche der betreffenden Stelle zunächst gründlich zu reinigen, um nach Möglichkeit eine Beimischung andersartiger Mikroorganismen zu vermeiden. Gerade in den oberflächlichen Partien geschwürig zerfallender Affektionen findet man begreiflicherweise größere Mengen von Hautbakterien, darunter auch Spirillen- und Spirochätenformen, die bei der Untersuchung lästig sein können. Es empfiehlt sich daher, Gewebssaft aus der Tiefe der erkrankten Stelle zu gewinnen. Durch kräftiges Abschaben mit einem Spatel oder kleinerem scharfen Löffel gelingt dies ohne Schwierigkeiten. Nach Hoffmann ist es zweckmäßig, die erodierte, nässende Fläche mit sterilen Tupfern zu reinigen und hierauf mit einer starken Platinöse so lange zu reiben, bis »Reizserum« aus der Tiefe hervorsickert. Es schadet nichts, wenn dem Gewebssaft einige Blutströpfchen beigemischt sind. Ja die Anwesenheit von korpuskulären Elementen, namentlich roten Blutkörperchen, erleichtert sogar meist die Auffindung der Spirochäten. Wenn es möglich ist, die erkrankte Partie, z. B. Primäraffekt, zu exzidieren, so kann man natürlich das Material aus der Tiefe des

Gewebes besonders bequem erhalten, eine stärkere Blutung ist indessen zu vermeiden.

Für die Untersuchung von Drüsensaft kommt die Exzision oder die Drüsenpunktion in Frage. Nach HOFFMANN stößt man die Kanüle einer Pravazspritze durch die Haut ein und überzeugt sich, daß man auch tatsächlich in das Innere der Drüse eingedrungen ist, in der Weise, daß man durch Bewegungen der Spritze die gewissermaßen aufgespießte Drüse hin- und herbewegt. Man ist imstande, auf diese Weise stets eine zur Untersuchung ausreichende Menge von Drüsensaft zu aspirieren.

Für den Nachweis der Spirochäten im Blut haben NOEGGERATH & STÄHELIN empfohlen, mindestens 1 ccm Blut aus Vene oder Ohrläppchen zu entnehmen und in der zehnfachen Menge 1/3 % Essigsäure aufzufangen. Das gelöste Blut wird alsdann zentrifugiert und das Sediment auf Anwesenheit von Spirochäten untersucht. Der Zusatz von Essigsäure beeinträchtigt die Färbbarkeit der Spirochäten nicht. NATTAN LARRIER & BERGERON verteilen zu dem gleichen Zweck 10 ccm Blut auf zwei Röhrchen, von denen jedes 100 ccm Aq. dest. enthält, und zentrifugieren nach eingetretener Hämolyse.

Die Herstellung der Ausstrichpräparate ist so rasch als möglich vorzunehmen. In vielen Fällen bleibt zwar die Spir. pallida noch nach 12—24 Stunden, ja selbst noch länger, morphologisch unverändert, beweglich und gut färbbar. Doch wird von mancher Seite (KRAUS) darauf hingewiesen, daß gelegentlich in Organstückchen, die nur verhältnismäßig kurze Zeit aufbewahrt worden waren, die ursprünglich vorhandenen Spirochäten nicht mehr aufgefunden werden konnten. Offenbar sind gewisse, noch nicht näher bekannte Einflüsse (Sauerstoff?) von Bedeutung für die größere oder geringere Haltbarkeit der Spir. pallida.

Die mikroskopische Untersuchung des Materials erfolgt am besten im gefärbten Präparat unter Anwendung der Giemsamethode. Die Untersuchung lebender Präparate ist weniger bequem und aus äußeren Gründen oft nicht ausführbar, leistet aber unter Umständen, namentlich in differentialdiagnostischer Hinsicht, wertvolle Dienste.

Zu beachten ist, daß nach allgemeiner Erfahrung die Verbreitung der Spir. pallida eine ungleichmäßige zu sein pflegt. Diese Unregelmäßigkeit betrifft sowohl die Verteilung der Spirochäten innerhalb des einzelnen Präparates, wie ihr Vorkommen in den syphilitischen Gewebsveränderungen. Abgesehen von denjenigen Fällen, in denen die Spirochäten in großen Mengen das ganze Präparat erfüllen und in mehr oder minder großer Zahl fast in jedem Gesichtsfeld sichtbar sind, findet man sie häufig nur an einigen Stellen, während andere Abschnitte des Präparates frei davon sind. Auch kommt es vor, daß unter mehreren Präparaten, die gleichzeitig von dem nämlichen Ausgangsmaterial hergestellt werden, nur einige, unter Umständen selbst ein einziges, Spirochäten aufweisen. Ebenso hat sich herausgestellt, daß der Spirochätengehalt einer syphilitischen Effloreszenz bisweilen ein von Tag zu Tag wechselnder sein kann. Nach Beobachtungen von HERXHEIMER & OPIFICIUS, die bei einigen Patienten in zweistündigen Zwischenräumen Präparate anfertigten, soll während der Nacht gewöhnlich ein Ansteigen, während der Tagesstunden eine Abnahme der Spirochätenzahl zu konstatieren sein.

Es ergibt sich aus allen diesen Gründen die Notwendigkeit, die Präparate regelmäßig auf das gründlichste zu durchmustern und vor allen Dingen von dem einzelnen Fall bzw. von den einzelnen Krankheitsprodukten mehrere Präparate anzufertigen und bei negativem Ausfall die Untersuchung an verschiedenen Tagen zu wiederholen.

b) Erkennung und Differentialdiagnose der Spir. pallida.

Die Erkennung der Spir. pallida bietet für den Geübten keinerlei Schwierigkeiten. Wenn sich in einem Präparat auch nur eine einzige Spirochäte von typischer Form und Färbung vorfindet, so ist die Diagnose mit Sicherheit zu stellen und namentlich die Unterscheidung von allen pallidaähnlichen Spirochäten leicht möglich. Ein Zweifel kann nur dann einmal bestehen, wenn man in einem Gesichtsfeld eine einzelne Spirochäte von nicht ganz typischer Form entdeckt. Vorbedingung für die Erkennung und sichere Identifizierung der Spir. pallida ist freilich unter allen Umständen das tadellose Gelingen der Giemsafärbung. In schlecht gefärbten Präparaten, in denen z. B. alle Gewebselemente, Bakterien und Spirochäten blau tingiert erscheinen, ist ein bestimmtes Urteil kaum abzugeben.

Über die Frage, ob voraufgegangene spezifische Behandlung den Nachweis der Spirochäten erschwert und im besonderen ihre Form und Färbbarkeit beeinträchtigt, herrscht nach den bisher vorliegenden Beobachtungen keine völlige Übereinstimmung. Von mancher Seite ist betont worden, daß nach Quecksilberbehandlung die Spirochäten veränderte Gestalt bekommen und nach einiger Zeit völlig verschwinden. Statt der längeren Exemplare treten in den Präparaten kurze, als Involutionsformen gedeutete Individuen auf (Wechselmann & Löwenthal, Hoffmann), oder aber man findet die früher vorhandenen Spirochäten überhaupt nicht mehr wieder (Scholtz, Bodin, Bertarelli, Levy-Bing, Pollio & Fontana, Kowalewski u. a.). Das Verschwinden der Spir. pallida nach Heißluftkauterisation beobachtete Roscher in zwei Fällen von Primäraffekt. Demgegenüber fanden Spitzer, Lipschütz, Rille & Vockerodt, daß zwischen behandelten und unbehandelten Fällen hinsichtlich des Spirochätennachweises ein Unterschied kaum zu bestehen scheint. So heben namentlich Rille & Vockerodt hervor, daß selbst in denjenigen Fällen, in denen man syphilitische Wundflächen mit lokaler Anwendung von Desinfizientien (Quecksilber, Karbolsäure, essigsaurer Tonerde usw.) behandelt, Zahl und Form der Spirochäten unbeeinflußt bleiben. Der Nachweis der Spir. pallida gelang ihnen in derartigen Fällen sogar leichter, weil die vorher vorhandenen andersartigen Bakterien aus den Präparaten verschwanden. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung der beiden Autoren, wonach in einem Falle von Psoriasis palmaris ganz typische Exemplare der Spir. pallida nachgewiesen werden konnten, obwohl der Patient 10 Tage lang gerade mit der erkrankten Handfläche die Einreibungen ausgeführt hatte. Freilich ist zu berücksichtigen, daß es sich in allen diesen Fällen anscheinend um syphilitische Prozesse gehandelt hat, die sich unter dem Einfluß der Quecksilbertherapie eben noch nicht zurückgebildet hatten.

Die differentialdiagnostische Unterscheidung der Spir. pallida von anderen Spirochätenarten gelingt im allgemeinen leicht. Die Spiro-

chätenflora der Haut und Schleimhäute des Menschen, sowohl im normalen wie im pathologisch veränderten Zustand, ist eine ziemlich reiche. Es können also bei der Untersuchung verdächtigen Materials von oberflächlichen oder ulzerierten Gewebsteilen gelegentlich sehr wohl mannigfache Spirochätenformen aufgefunden werden. So sind durch BERDAL & BATAILLE, CSILLAG, RONA, MENGE & KRÖNIG u. a. bei den verschiedensten Affektionen der Haut und Genitalien Spirochäten nachgewiesen worden. SCHAUDINN & HOFFMANN fanden bei ihren ersten Untersuchungen in den Präparaten von nässenden Papeln neben typischen Exemplaren der Spir. pallida eine andere Spirochätenart, die sich durch starke Lichtbrechung, etwas derbere Gestalt, sowie weitere und flachere Windungen auszeichnete, sich überdies leicht mit den gewöhnlichen Farbstoffen, Gentianaviolett, Karbolfuchsin usw., färben ließ. Diese Spirochäte, von SCHAUDINN als Spir. refringens bezeichnet, ist, wie RILLE betont, wahrscheinlich schon früher von DONNÉ gesehen und als Vibrio lineola beschrieben worden. Möglicherweise ist sie auch mit anderen bei geschwürigen Hautaffektionen vorkommenden Spirochätenarten identisch*). Im Smegma, bei Balanitis, spitzen Kondylomen, auch in jauchigen Karzinomen, in der Mundhöhle, auf den Tonsillen usw. finden sich so gut wie regelmäßig Spirochäten (KRAUS, KIOLEMENOGLOU & v. CUBE, SCHOLTZ u. a.). MÜLLER & SCHERBER konnten bei Balanitis erosiva circinata und Balanitis gangraenosa neben Vibrionen fast konstant eine bestimmte Spirochätenart nachweisen. (Nach neueren Versuchen von HOFFMANN & v. PROWAZEK scheint die Balanitisspirochäte für Affen pathogene Eigenschaften zu besitzen.) In ulzerierten Karzinomen ist die Anwesenheit von Spirochäten durch HOFFMANN, MULZER, BORREL u. a. festgestellt worden. KRIENITZ sah im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi verschiedene Spirochätenformen, darunter auch einige, welche der Spir. pallida sehr ähnlich waren. Bei karzinomatöser Lymphangitis fand MORITZ dicke Spirochäten in Darmwand und Knochenmark. POLLAND fand Spirochäten bei Nosokomialgangrän in Unterschenkelgeschwüren. Daß im Abszeßeiter Spirochäten vorkommen, ist schon früher durch FRIEDRICH, VERNEUIL & CLADO, ROSENBACH u. a. beobachtet worden.

Von allen diesen Spirochätenarten läßt sich die Spir. pallida bei sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung mit Sicherheit unterscheiden. Die meisten Spirochäten können wegen ihrer gröberen Formen, unregelmäßigeren und weiteren Windungen, leichteren Färbbarkeit usw. mit der Syphilisspirochäte kaum verwechselt werden und kommen somit für eine feinere Differentialdiagnose überhaupt nicht in Betracht. Es sind eigentlich nur die bei Balanitis und in Karzinomen gelegentlich vorhandenen feinen Spirochäten, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Spir. pallida besitzen. Doch ist es auch hier für den Geübten bei einigem Formen- und Farbensinn nicht allzu schwer, die Differentialdiagnose zu stellen. Im ungefärbten

---

*) LEVADITI hat in jüngster Zeit nach dem bei Rekurrens- und Hühnerspirochäten geübten Verfahren auch die Spir. refringens in Collodiumsäckchen gezüchtet. Balanitiseiter, der Spir. refringens enthielt, diente als Ausgangsmaterial und wurde in menschliches Blut bzw. Blutserum übertragen. Die hiermit gefüllten Collodiumsäckchen verblieben anfänglich 4, bei späteren Kulturversuchen 5—8 Tage in der Bauchhöhle von Kaninchen. Neben zahlreichen anderen Bakterien gelangten die Spirochäten zu reicher Entwicklung. Bisher wurden sieben Passagen erzielt. Verimpfung der Spirochätenkulturen auf Affen hatte keinerlei Erfolg.

Präparat gelingt die Unterscheidung am sichersten, wenn auch die Auffindung vereinzelter Exemplare sich oft schwierig gestaltet und die Methode aus äußeren Gründen vielleicht nicht immer ausgeführt werden kann. Aber das gefärbte Präparat führt gleichfalls zum Ziel, sobald man sich nur die charakteristischen Merkmale der Spir. pallida genau vergegenwärtigt. Besonders zu beachten ist namentlich die schwache, aber deutliche Rotfärbung, welche die Spir. pallida in gut gelungenen Giemsapräparaten von dem viel kräftigeren violetten, blauvioletten oder selbst ganz blauen Farbton der anderen Spirochäten auf das deutlichste unterscheidet.

Es kann nicht überraschen, daß in der ersten Zeit gelegentlich Verwechslungen vorkamen und die in nichtsyphilitischem Material, bei Balanitis, jauchigen Karzinomen usw. gefundenen Spirochäten hin und wieder als echte Pallidaexemplare angesprochen wurden. Doch konnten derartige, die spezifische Bedeutung der Spir. pallida scheinbar erschütternde Befunde, wie die von Kiolemenoglou & v. Cube, von Scholtz und neuerdings von Krienitz in jedem Falle richtig gestellt werden (Schaudinn, Hoffmann u. a.). Es handelte sich eben in Wirklichkeit nicht um die echte Syphilisspirochäte, sondern um pallidaähnliche Spirochäten. Wenn auch in letzter Zeit noch hin und wieder Mitteilungen auftauchen, wonach die Spir. pallida von anderen Spirochäten nicht zu unterscheiden sei und selbst mit Spir. refringens, verschiedenen Mundspirochäten usw. ganz übereinstimme, und wenn auch tatsächlich Verwechslungen dieser Art noch heute vorzukommen scheinen (Ganzer, Delbanco, Saling u. a.), so verdient hier ein auf die Choleradiagnose bezüglicher Ausspruch R. Kochs*) zitiert zu werden. Er lautet: »Wenn ich behaupte, daß allein auf die mikroskopische Untersuchung hin die Diagnose gestellt werden kann, dann setze ich voraus, daß der Untersuchende große Übung und Erfahrung besitzt und außerdem einen gewissen Blick für die Formunterschiede der Bakterien hat, eine Eigenschaft, die ich nicht selten auch bei geübten Bakteriologen vermißt habe.« Aber selbst für den Fall, daß wirklich einmal in sicher nichtsyphilitischem Material eine Spirochäte gefunden werden sollte, die auch der geübteste Untersucher morphologisch von der Spir. pallida nicht zu unterscheiden vermöchte, so würde aus einer derartigen Beobachtung noch keineswegs die Identität dieser Spirochäte mit der Syphilisspirochäte gefolgert oder gar die spezifische Bedeutung der letzteren angezweifelt werden dürfen. Es ist vielmehr geradezu überraschend, daß man die Spir. pallida, für deren Erkennung uns lediglich die mikroskopische Untersuchung zur Verfügung steht, bisher stets durch ihr charakteristisches Aussehen von anderen Spirochätenarten trennen konnte; es wäre nur ganz natürlich und absolut nicht zu verwundern, wenn man gelegentlich einmal auf eine ihr morphologisch zum Verwechseln ähnliche Spirochäte stieße. Es sei in dieser Hinsicht nur an die Gruppe der Cholera- und Typhusbakterien erinnert.

Über den Nachweis der Spir. pallida in Schnittpräparaten und durch den Tierversuch vgl. S. 550 u. 563.

c) Befunde von Spir. pallida in syphilitischen Produkten.

Schaudinn & Hoffmann hatten bei ihren ersten Untersuchungen die Spir. pallida an der Oberfläche sezernierender syphilitischer Efflores-

*) Zeitschr. f. Hyg., 1893, Bd. 14.

zenzen und in der Tiefe des Gewebes, sowie in spezifisch erkrankten Leistendrüsen regelmäßig angetroffen. Sie konnten über ein Material von sieben Primäraffekten, einer Anal- und acht Genitalpapeln, zehn Leistendrüsen, sowie in einem Falle von Milzblut, das am Tage vor Auftreten der Roseola durch Punktion gewonnen war, mit durchweg positivem Befunde berichten. Alle Kontrolluntersuchungen waren negativ ausgefallen. Die Nachprüfungen, die im Anschluß hieran sofort in den verschiedensten Ländern mit größtem Eifer unternommen worden sind, haben in völliger Übereinstimmung mit den Angaben von SCHAUDINN & HOFFMANN das nahezu konstante Vorkommen der Spir. pallida in syphilitischen Krankheitsprodukten ergeben. Erwähnt seien nur die Mitteilungen von METSCHNIKOFF, PASCHEN, BUSCHKE & FISCHER, KRAUS, PIELICKE, WECHSELMANN, LÖWENTHAL, RECKZEH, PALTAUF, VOLK, LIPSCHÜTZ, OPPENHEIM, C. FRÄNKEL, RILLE, MCWEENEY, SABOLOTNY, TSCHLENOW, DE PASCALIS u. v. a.

Von besonderer Bedeutung sind namentlich eine Reihe von Veröffentlichungen, in denen systematische Untersuchungen an einem größeren Krankenmaterial mitgeteilt wurden.

So fand SPITZER bei 6 Sklerosen, 7 Exanthemen und 2 ulzerösen Spätformen regelmäßig die Spir. pallida und will auch fernerhin bei einer größeren Zahl von Primär- und Sekundäraffektionen stets positive Befunde erhalten haben. Im Blute konnte die Spir. pallida nie nachgewiesen werden, ebenso wurde sie bei zahlreichen Kontrolluntersuchungen nichtsyphilitischen Materials ausnahmslos vermißt.

MULZER berichtet über 22 Fälle von Syphilis, die 20 mal zu einem positiven Resultat führten; 56 Kontrolluntersuchungen dagegen fielen negativ aus.

KRAUS & PRANTSCHOFF konnten die Spir. pallida bei 37 Sklerosen 32 mal, bei 25 Papeln 18 mal nachweisen.

SCHOLTZ fand bei 37 Untersuchungen der verschiedensten syphilitischen Produkte meist die Spir. pallida in mehr oder minder reicher Zahl, vermißte sie aber in Drüsen und konnte sie auch in geschlossenen intakten Papeln, fern vom Genitale, nur spärlich, unter Umständen gar nicht auffinden. In Tertiärprodukten (vier Fälle) fehlte die Spir. pallida stets.

SOBERNHEIM & TOMASCZEWSKI untersuchten 58 Fälle, von denen 50 den Charakter der Frühformen darboten, 8 der Tertiärperiode angehörten. Alle 50 Fälle von syphilitischen Primär- und Sekundärprodukten ergaben positiven Spirochätenbefund, und nur in den acht Tertiärfällen wurde die Spir. pallida vermißt. 28 Kontrolluntersuchungen der verschiedensten Art fielen trotz stundenlanger Durchmusterung der Präparate negativ aus.

SIEBERT stellte seine Untersuchungen an einem Material an, das 73 Fälle zweifelloser Syphilis, 6 zweifelhafte Fälle und 46 Fälle sicher nichtsyphilitischer Hautaffektionen betraf. Unter den 73 Syphilisfällen waren sieben Tertiärfälle, die negatives Resultat ergaben. In den übrigen 66 Fällen wurde 52 mal der Nachweis der Spir. pallida erbracht, und zwar waren unter 18 Primäraffekten 13 positive Befunde, unter 46 Fällen von Sekundärerscheinungen 39. Im Drüsensaft (sechs Fälle) wurde die Spirochäte vermißt, desgleichen im Blut und auch in dem Inhalt der durch Kantharidenpflaster über Roseolaflecken künstlich erzeugten Blasen. Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (drei

Fälle) fiel negativ aus. 46 Kontrolluntersuchungen führten niemals zur Auffindung der Spir. pallida.

Flügel konnte in 29 Fällen von Sklerosen und Sekundärprodukten regelmäßig die Spir. pallida nachweisen. Ebenso regelmäßig wurde sie in Fällen tertiärer Syphilis vermißt.

Lipschütz berichtet über 49 Fälle von primärer und sekundärer Syphilis mit 33 positiven Befunden. In 6 Sklerosen, 19 Genitalpapeln, 2 Analpapeln und 2 Papeln der Mundhöhle wurde die Spir. pallida ausnahmslos gefunden. Auch einige Fälle von Lues papulosa und ulcerosa gaben positives Resultat. Im Drüsensaft wurde die Spir. pallida nur einmal unter sieben Fällen entdeckt, dagegen führten je zwei Fälle von Lues pustulosa und maculosa, sowie drei Fälle gummöser Syphilis zu keinem Resultat. Zahlreiche Kontrolluntersuchungen fielen negativ aus.

Ein besonders umfassendes und reichhaltiges Material hat Roscher in gründlichster Weise untersucht, der über 100 Fälle von Syphilis berichtet. Fast stets (92 Fälle) lag eine unbehandelte, mehr oder weniger frische Lues vor. 96 Fälle lieferten positiven Spirochätenbefund. Im ganzen wurden 206 syphilitische Krankheitsprodukte der verschiedensten Art untersucht, wobei 184 mal der Nachweis der Spir. pallida gelang. Von 32 Primäraffekten, darunter zwei an der Oberlippe, einer an der Unterlippe, einer am Kinn, waren 31 Fälle positiv, von 38 Fällen von Drüsensaftuntersuchungen 30, von 58 nässenden Papeln, darunter auch solchen an den Zehen, Nabel, Brust, Schnurrbart, 55; von 40 geschlossenen syphilitischen Papeln und Pusteln 34, von 15 Tonsillenpräparaten 14; zwei Zungenplaques, sowie 14 Lippen- und Mundwinkelpapeln waren sämtlich positiv, ebenso vier Fälle von impetiginösen Affektionen der behaarten Kopfhaut. Dagegen wurde die Spir. pallida niemals im Blute gefunden und ebenso bei allen nichtsyphilitischen Affektionen (24 Personen mit venerischen Hautaffektionen nichtsyphilitischer Natur) regelmäßig vermißt.

Mendoza untersuchte acht Sklerosen, sechs Drüsen und sechs Schleimhautplaques und konnte mit Ausnahme einer einzigen Sklerose in allen 19 Fällen Spir. pallida nachweisen.

Ferré berichtet nach den Untersuchungen Badins über 14 Sklerosen mit 11, 21 sekundäre Schleimhautaffektionen mit 17 positiven Spirochätenbefunden. Bei fünf Tertiärformen und sechs Blutuntersuchungen wurde die Spir. pallida je einmal nachgewiesen.

Gegenüber der großen Zahl von Untersuchungen, welche das überaus häufige und geradezu konstante Vorkommen der Spir. pallida bei Syphilis ergeben haben, sind vereinzelte abweichende Beobachtungen wohl nur dadurch zu erklären, daß man anfänglich in der Methodik der Spirochätenuntersuchung und der Erkennung der Spir. pallida noch nicht die genügende Sicherheit erworben hatte. Wenn z. B. Oppenheim & Sachs bei 118 Untersuchungen nur 39 positive Befunde verzeichnen und Nicolas, Favre & André in 42 verschiedenen syphilitischen Produkten nur 13 mal die Spir. pallida entdeckten, so darf heute diesen auffällig geringen Prozentzahlen eine Bedeutung kaum noch beigemessen werden. Mit fortschreitender Übung und bei genügender Ausdauer gelingt es ohne Frage fast in allen Fällen, die Spir. pallida aufzufinden. So hebt auch Schaudinn in einer späteren Arbeit hervor, daß ihm 70 Fälle primärer und sekundärer Affektionen sämtlich ein positives Resultat ergeben haben.

Daß sich die Verbreitung der Spir. pallida nicht etwa nur auf Genitalaffektionen und offene, ulzerierte Effloreszenzen beschränkt, wie anfänglich von mancher Seite behauptet wurde, geht zum Teil schon aus den oben wiedergegebenen Berichten hervor, ist aber noch in einer Reihe weiterer Arbeiten zum Gegenstand besonderer Prüfung gemacht worden. So ist der Nachweis der Spirochäten in extragenitalen Primäraffekten durch HOFFMANN (Kinn), RILLE & VOCKERODT (Lippe), SIEBERT (Unterlippe und Finger), KOWALEWSKI (Augenlid), JACQUÉ (Handrücken), GROUVEN & FABRY (Unterlippe, Oberlippe, Augenlid), DE SOUZA & PEREIRA (Lippe), GLAS (Zahnfleisch, Tonsille) u. a. erbracht worden. Ihr Vorkommen in weitab vom Genitale gelegenen intakten trocknen Hautpapeln ist durch die Untersuchungen von METSCHNIKOFF, WECHSELMANN & LÖWENTHAL, HOFFMANN, HERXHEIMER & HÜBNER, RILLE & VOCKERODT, SABOLOTNY, SIOLI u. a. über jeden Zweifel sichergestellt. Es hat sich eben gezeigt, daß in Hautsyphiliden an Brust, Rücken, Arm, Oberschenkel usw. die Spirochäte genau ebenso enthalten ist, wie in Affektionen des Genitale oder der Mundschleimhaut.

Aus allen diesen Beobachtungen, sowie aus zahlreichen weiteren Mitteilungen, die im Laufe der Zeit erschienen sind, geht somit unzweifelhaft hervor, daß die Spir. pallida sich bei allen Frühformen der Syphilis, vielleicht mit einziger Ausnahme der Syphilis maligna, nahezu regelmäßig vorfindet. In Primäraffekten, in den verschiedenartigen Effloreszenzen der sekundären Lues, in den Affektionen der Mundschleimhaut, in offenen und geschlossenen Papeln, überhaupt in allen Produkten, deren infektiöser Charakter uns bekannt ist, ist die Syphilisspirochäte anzutreffen. Dabei ist es, wie viele Beobachtungen lehren, ohne Bedeutung, ob die Infektion kürzere oder längere Zeit zurückliegt. So gelingt es, Spirochäten in den syphilitischen Sekundärprodukten selbst dann nachzuweisen, wenn viele Jahre (7—9) seit der Infektion verflossen sind (RILLE & VOCKERODT, SOBERNHEIM & TOMASCZEWSKI). Andererseits ist es sehr bemerkenswert, daß man in manchen Fällen die Spir. pallida schon verhältnismäßig frühzeitig angetroffen hat und somit imstande gewesen ist, durch positiven Spirochätenbefund die Diagnose auf Syphilis zu stellen, ehe noch die klinischen Symptome eine bestimmte Entscheidung gestatteten. Der weitere Verlauf hat dann in derartigen Fällen, durch das Auftreten von Sekundärerscheinungen, die Diagnose bestätigt (BUSCHKE & FISCHER, HOFFMANN, HELLER & RABINOWITSCH). Nicht unerwähnt sei auch die im Hinblick auf das »COLLES'sche Gesetz« wichtige und interessante Beobachtung von BUSCHKE & FISCHER, die bei der Mutter eines hereditär-syphilitischen Fötus trotz Fehlens jeglicher klinischer Anhaltspunkte die syphilitische Infektion dadurch mit Sicherheit erweisen konnten, daß sie in dem aspirierten Safte einer Leistendrüse Spirochäten entdeckten.

Es kommt eben nach alledem dem Nachweis der Spir. pallida eine hohe diagnostische Bedeutung zu. Ein positiver Befund ist ohne weiteres beweisend, ein negativer freilich im Hinblick auf die unregelmäßige Verteilung und das oft sehr spärliche Vorkommen der Spirochäten nur mit Vorsicht zu verwerten.

Die Spir. pallida findet sich in nässenden Papeln und Plaques gewöhnlich in größerer Zahl, ist auch bei Primäraffekten und sonstigen Erscheinungen mehr oder minder reichlich vorhanden und scheint nur im Drüsensaft in der Regel ungleichmäßig und spärlich verbreitet

zu sein. Immerhin ist sie auch hier bei genauer Nachforschung in sehr vielen Fällen aufzufinden (Schaudinn & Hoffmann, Risso & Cipollina, Sioli u. a.). Die Spirochäten sind stets frei zwischen den zelligen Elementen gelagert und lassen nur, wie bereits erwähnt (siehe S. 536), eine eigentümliche Affinität zu den roten Blutkörperchen erkennen, denen sie sich oft anlagern. Bandi & Simonelli geben an, wiederholt in dem vom Grunde von Schleimhautplaques stammenden Materiale die Spirochäten im Innern großer epithelialer Zellen angehäuft gefunden zu haben. Sie berufen sich zugleich auf ähnliche Beobachtungen Levaditis und sprechen diese Erscheinung als Zellparasitismus an. Auch Löwenthal und Mulzer beobachteten hin und wieder intrazelluläre Lagerung.

Im Blute sind die Spirochäten anscheinend nur in sehr geringer Zahl vorhanden, wodurch sich die so widersprechenden Angaben und die so häufigen negativen Befunde erklären dürften. Im besonderen haben die systematischen Untersuchungen von Reckzeh kurz vor Ausbruch des Exanthems, während der Eruptionsperiode, sowie in dem folgenden Krankheitsstadium die häufige Abwesenheit der Spir. pallida im strömenden Blut ergeben. Auch Spitzer konnte bei seinen Untersuchungen Spir. pallida im Blute niemals entdecken. Ebenso hatte Levy-Bing trotz Anwendung der verschiedensten Methoden nur negative Resultate zu verzeichnen. Daß tatsächlich aber das strömende Blut bei der Syphilis Spirochäten enthalten kann, geht einmal aus den erfolgreichen Übertragungsversuchen bei Affen hervor (Hoffmann u. a.), ist aber auch in einigen Fällen durch direkten Spirochätennachweis im Ausstrichpräparat festgestellt worden (Noeggerath & Stähelin, Raubitschek, Schaudinn, Richards & Hunt, Grouven & Fabry, Nattan-Larrier & Bergeron, Simonelli & Bandi). In dem Blute von Roseolaflecken, erythematösen Hautstellen usw. wurden Spirochäten durch Schaudinn, Bandi & Simonelli, Ferré nachgewiesen. Levaditi & Petresco fanden, daß das Serum von Blasen, die durch Kantharidenpflaster an beliebigen Hautstellen erzeugt wurden, Spirochäten enthielt; zu ähnlichen Resultaten gelangte Herrman. In der Cerebrospinalflüssigkeit sind Spirochäten bisher nicht gefunden worden, weder bei frischen Fällen, noch bei älteren Syphilitikern (Gordon, Widal & Ravaut, Siebert).

Die tertiäre Syphilis nimmt hinsichtlich des Spirochätenbefundes eine besondere Stellung ein. Nach allen bis vor kurzer Zeit ausgeführten Untersuchungen mußte man zu der Überzeugung gelangen, daß in derartigen Affektionen die Spir. pallida überhaupt nicht vorkommt. Trotz eifriger Nachforschungen war es so gut wie niemals gelungen, in Fällen von sogenannten Spätformen der Syphilis die Spir. pallida zu entdecken, selbst dann nicht, wenn die Erscheinungen verhältnismäßig früh (1 bis 2 Jahre nach der Infektion) aufgetreten waren (Wolters, Scholtz, Schaudinn, Hoffmann, Kraus, Buschke & Fischer, Jacquet & Lewin, Sobernheim & Tomasczewski, Oppenheim, Roscher, Herxheimer u. a.). Da andererseits nach klinischer Erfahrung die Anwesenheit des Virus in den Tertiärprodukten der Syphilis angenommen werden mußte und die positiven Impfresultate bei Affen (cf. Tierversuche) dies auch tatsächlich bestätigt hatten, so schien die Ansicht von Schaudinn, daß die Spirochäte sich hier möglicherweise in veränderter Form in einer Art Ruhestadium vorfinde, manches für sich zu haben. Zwar lagen vereinzelte Mitteilungen vor, wonach auch in

Fällen tertiärer Syphilis Spirochäten gefunden sein sollten, doch wurden diese Fälle, im Hinblick auf die äußerst große Zahl negativer Befunde, kaum beachtet und waren wohl auch zum Teil hinsichtlich der sicheren Differentialdiagnose gegenüber anderen Spirochätenarten nicht völlig einwandfrei. So will SPITZER, neben seinen sonst negativen Resultaten, in zwei zerfallenen Gummis die Spir. pallida gefunden haben; ebenso haben DUDGEON, EWENS, HASTINGS und FERRÉ in je einem Falle Spirochäten entdeckt; REUTER fand sie bei einer Spätform der syphilitischen Gefäßerkrankung (HELLERsche Aortitis), ALVARES in der stark cirrhotischen Leber eines an Tuberkulose gestorbenen Syphilitikers.

Erst in allerjüngster Zeit ist es den außerordentlich sorgfältigen und unermüdlichen Nachforschungen von DOUTRELEPONT & GROUVEN, sowie von TOMASCZEWSKI gelungen, den sicheren Beweis für das häufigere Vorkommen der Syphilisspirochäten in tertiären Produkten zu erbringen. Die erstgenannten Forscher fanden in vier Fällen, TOMASCZEWSKI in fünf von zehn Fällen die typischen Exemplare der Spir. pallida. Der Grund, weshalb frühere Untersucher zu keinem Ergebnis gelangten, ist offenbar der, daß die Spirochäten in den tertiären Produkten nur in äußerst spärlicher Anzahl anzutreffen sind. Erst nach stundenlanger Durchmusterung der Präparate (bisweilen 8 bis 10 Stunden) ist es DOUTRELEPONT & GROUVEN, sowie TOMASCZEWSKI gelungen, ganz vereinzelte Spirochäten, mitunter überhaupt nur ein einziges Exemplar zu entdecken.

Auch bei der Syphilis maligna, einer Form der Syphilis, die zwar in mancher Beziehung der tertiären Lues nahe zu stehen scheint, aber gewöhnlich schon in der Frühperiode auftritt, ist der Nachweis der Spir. pallida erst neuerdings geglückt. Nach einer kurzen Notiz von HOFFMANN haben DOUTRELEPONT & GROUVEN, sowie HERXHEIMER & OPIFICIUS auch bei maligner Syphilis Spirochäten gefunden.

Die hereditäre Syphilis ist von zahlreichen Forschern zum Gegenstand genauer Untersuchungen gemacht worden. BUSCHKE & FISCHER waren die ersten, die im Blut und in den inneren Organen eines an kongenitaler Lues verstorbenen Kindes den Nachweis der Spir. pallida erbrachten. Sehr bald sind diese Befunde allgemein bestätigt und erweitert worden. Durch BUSCHKE & FISCHER, HOFFMANN, LEVADITI, LEINER, BABES & PANEA, SALMON, SCHRIDDE, REISCHAUER, BRÖNNUM & ELLERMANN, SCHOLTZ, SIEBERT, GROUVEN & FABRY, FLÜGEL, BOSC, BUNCH, RISEL u. a. konnte die Spir. pallida bei syphilitischen Föten in Ausstrichpräparaten der verschiedensten Organe und Gewebssäfte in mehr oder minder großer Zahl nachgewiesen werden. So wurden die Spirochäten in Lungen, Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Inguinaldrüsen, Blut, Meningen, Cerebrospinalflüssigkeit, Rachen- und Conjunctivalsekret, im Grunde und in der Flüssigkeit von Pemphigusblasen, in Ascitesflüssigkeit, Galle und Urin, sowie bei verschiedenen Hautaffektionen gefunden. Auch hier trifft man, wie zahlreiche Untersuchungen frischen Materials gelehrt haben, die Spir. pallida in der Regel allein, ohne jede sonstige bakterielle Beimischung. Abweichende Angaben, wie z. B. diejenige von NIGRIS, wonach in einem Falle eine Mischinfektion von Spir. pall. und Spir. refringens beobachtet worden sein soll, haben sich als irrtümlich herausgestellt (vgl. HOFFMANN). Vor allen Dingen aber hat die Untersuchung von Schnittpräparaten gerade bei der hereditären Syphilis die engen Beziehungen der Spir. pall. zu den syphilitischen Gewebsveränderungen in deutlicher Weise vor Augen geführt.

d) Beziehungen der Spir. pallida zu den histologischen Veränderungen.

Für die ätiologische Würdigung der Spir. pallida und die Aufklärung der Pathogenese der Syphilis war es ein bedeutsamer Fortschritt, als man durch das Verfahren der Schnittfärbung in den Stand gesetzt wurde, die Verbreitung der Spirochäten in den spezifischen Krankheitsprodukten und Organen, ihre Lagerung innerhalb des Gewebes und ihre Beziehungen zu den verschiedenen Gewebselementen einem eingehenden Studium zu unterwerfen. Die für Ausstrichpräparate angewendeten Färbemethoden, wie z. B. Giemsafärbung, verdünntes Karbolfuchsin, polychromes Methylenblau usw. sind vergeblich für diesen Zweck versucht worden. Zwar wollen Herxheimer & Hübner in einem mit Nilblau gefärbten Schnittpräparat einmal Spirochäten gesehen haben, doch erwies sich diese Methode sonst als unbrauchbar. Bertarelli, Volpino & Bovero fanden zuerst in der Silberimprägnierung ein Mittel, die Spirochäte in Schnittpräparaten gut zur Darstellung zu bringen. Das Verfahren wurde dann späterhin durch Levaditi in zweckmäßiger Weise modifiziert, so daß heute die Spirochätenuntersuchung in Schnittpräparaten keinerlei Schwierigkeiten mehr begegnet*).

Methode von Bertarelli. Sehr dünne Schnitte, höchstens 5 μ, werden 24—48 Stunden in 0,2—0,5proz. Lösung von Silbernitrat gebracht. Auswaschen; hierauf in ein Bad von Gerb- und Gallussäure und essigsaurem Natron nach der von van Ermengem für die Geißelfärbung gegebenen Vorschrift. Nach einer Viertelstunde (wenn die Schnitte gelblich erscheinen) Übertragung in ein Bad von 0,2—0,5proz. Silbernitrat, bis die Farbe der Schnitte bräunlichgelb wird. Waschen, Entwässern und Trocknen mit Alkoh. abs., Balsam.

Die vorhergehende Härtung der Gewebsstücke kann in Alkohol oder auch in einem beliebigen anderen Mittel erfolgen.

Methode von Levaditi (alte Vorschrift): Das Verfahren besteht in einer Modifikation der von Ramon y Cajal für die Imprägnierung von Nervenfibrillen angegebenen Methode (Compt. rend. soc. biol., t. 56). Die Vorschrift lautet:

1. Organstückchen, etwa 1 mm dick, in Formol (10%) 24 Stunden fixiert,
2. Waschen und Härten in 96proz. Alkohol, 24 Stunden,
3. Waschen in Aq. dest., einige Minuten, bis die Stücke in dem Gefäß zu Boden sinken,
4. Imprägnierung mit Silber in einer Lösung von Argent. nitr., deren Konzentration 1,5—3,0% beträgt (3% ist vorzuziehen, wenn das Material vom Lebenden stammt). Die Silberbehandlung ist bei 38° vorzunehmen, 3—5 Tage lang, je nach der Beschaffenheit des Gewebes,
5. kurzes Waschen in Aq. dest. und Reduktion (bei Zimmertemperatur, 24—48 Stunden) durch eine Lösung von Acid. pyrogall. 2—4 g, Formol 5 ccm, Aq. dest. 100 ccm,
6. Waschen in Aq. dest., Entwässern in Alkoh. abs.; Xylol, Paraffineinbettung, Schnitte von höchstens 5 μ,
7. Färbung der Schnitte; entweder:

*) Die Silberimprägnierung gibt bei Ausstrichpräparaten nur sehr unvollkommene Resultate.

a) Giemsamischung, einige Minuten. Waschen in Wasser, Differenzieren in Alkohol mit einigen Tropfen Nelkenöl, Aufhellen in Bergamotteöl; Xylol, Balsam; oder:
b) konzentrierte Toluidinblaulösung. Differenzieren in Alkohol mit einigen Tropfen Ätherglyzerinmischung (UNNA). Bergamotteöl, Xylol, Balsam.

Methode von LEVADITI und MANOUÉLIAN (neuere, sog. Pyridinmethode):

1. Formalinfixierung der Organstückchen,
2. Alkoholhärtung (12—16 Stunden),
3. Waschen in Aq. dest.,
4. Imprägnation mit einer Silbernitratlösung 1 : 100, welcher Pyridin. puriss. (10 : 100) im Augenblick des Gebrauches hinzuzufügen ist. Die gut verschlossenen Fläschchen werden 2—3 Stunden bei Zimmertemperatur und 4—6 Stunden bei etwa 50° gehalten,
5. sehr rasches Waschen in Pyridin (Lösung 10 : 100),
6. Reduktion in einer Lösung von Acid. pyrogall. 4 : 100, der im Augenblick des Gebrauches hinzuzufügen ist: 10 % gereinigtes Azeton (56/58) und 15 % (des Gesamtvolumens) Pyridin. Reduktion erfolgt schon nach wenigen Stunden.
7. Alkohol, Xylol, Paraffin, Schnitte. Färbung mit Unnablau oder Toluidinblau, Differenzierung mit Ätherglyzerinmischung nach UNNA.

Auch BERTARELLI zieht es neuerdings vor, die Silberimprägnierung an kleinen Gewebsstückchen, nicht erst an den fertigen Schnittpräparaten, auszuführen. BERTARELLI & VOLPINO geben die folgende Vorschrift:

1. Härtung sehr dünner Gewebsstücke (0,6—0,7 mm) in Alkohol,
2. 4tägiger Verbleib der Stücke in einem Bade aus: Silbernitrat 1,5 g, Aq. dest. 50 ccm, Alkoh. (96 %) 50 ccm, reine Essigsäure 4 bis 5 Tropfen. Die Flüssigkeit ist zu erneuern, sobald sich Niederschläge bilden,
3. mehrfaches gründliches Auswaschen in Aq. dest.,
4. 24stündiger Verbleib bei Zimmertemperatur im Reduktionsbad nach VAN ERMENGEM (Tannin 3 g, Gallussäure 5 g, essigsaures Natron 10 g, Aq. dest. 350 g),
5. sorgfältiges Auswaschen in Aq. dest.,
6. Alkohol, Chloroform, Paraffin. Schnitte von 0,3—0,7 μ.

PETRESCO vereinfachte die Silbermethode in der Weise, daß kleinste Gewebsstückchen 48 Stunden in Alkoh. abs. gehärtet, in Silberlösungen von steigender Konzentration übertragen (Argent. nitr. 0,25, 0,65 und 1 %) und hierin 2 Tage, vor Licht geschützt, belassen wurden. Hierauf kurze Behandlung mit Alkoh. abs., dann Xylol und Paraffineinbettung. Die dünnen Schnitte (5—6 μ) dürfen nur solange am Lichte bleiben, als zur Untersuchung nötig.

MUCHA & SCHERBER fanden es gut, die Stücke vor der Silberimprägnierung in MÜLLERscher Flüssigkeit mit Formolzusatz zu fixieren. Überhaupt scheint Art und Dauer der Fixierung auf die spätere Silberbehandlung ohne erheblichen Einfluß zu sein. Wenigstens ist es vielfach gelungen, auch in solchem Material, das monate- und jahrelang in Alkohol, Formol, MÜLLERscher Flüssigkeit usw. konserviert worden war, die Spirochäten gut zur Darstellung zu bringen.

Am besten gelingt die Silberimprägnierung nach der älteren LEVADITI-Methode. Die neuere Modifikation von BERTARELLI bedarf

noch weiterer Nachprüfung. BEITZKE empfiehlt bei der LEVADITI-Färbung alle Operationen bis zum Schneiden im Dunkeln vorzunehmen, außerdem die Zeit für Beizung und Reduktion zu verlängern (6 bzw. 2 Tage). Das Pyridinverfahren, das zwar den Vorzug besitzt, daß weniger Niederschläge entstehen und auch die Spirochäten die zartere, dem Aussehen in Giemsapräparaten sich nähernde Form aufweisen, ist leider etwas unsicher. Einige Untersucher haben gute (HOFFMANN & BEER), andere dagegen nur wenig befriedigende Resultate erzielt (BEITZKE, VERSÉ u. a.).

Die Nachfärbung der imprägnierten Schnitte ist, wie zuerst BUSCHKE & FICHER hervorgehoben haben, entbehrlich. Für das Studium der histologischen Veränderungen leistet sie unter Umständen gute Dienste. HÜBSCHMANN bekam namentlich mit Thionin in konzentrierter wäßriger Lösung sehr schöne Präparate; SIMMONDS empfiehlt Safranin. In denjenigen Fällen jedoch, wo es vornehmlich darauf ankommt, Zahl und Verbreitung der Spirochäten festzustellen, gibt die einfache Silberbehandlung **ohne jede Nachfärbung** die besten Resultate. VERSÉ erhielt besonders elegante Bilder, wenn er die imprägnierten Schnitte mit einer 10 bis 15proz. Lösung von Natriumthiosulfat differenzierte. Vorhergehende kurze Behandlung mit einer stark verdünnten gelbbräunlichen Jodjodkaliumlösung erwies sich dabei als vorteilhaft.

Fig. 5. Spir. pallida. Nebenniere von kongenitaler Syphilis, Schnittpräp., Behandlung nach LEVADITI. Vergr. etwa 1000fach.

Das **Aussehen der Spirochäten** in Schnitten bei Anwendung der Silbermethode, nach BERTARELLI oder LEVADITI, unterscheidet sich etwas von dem in gewöhnlichen Ausstrichpräparaten. Die Spirochäten erscheinen wesentlich dicker und kräftiger und heben sich als schwarzbraune oder tiefschwarz tingierte Elemente sehr deutlich von dem gelbbräunlichen Untergrunde bzw. von der Kontrastfarbe des Gewebes ab. Ihre Erkennung ist dementsprechend erheblich leichter. Sie zeigen deutlich die charakteristische Spirochätenform. Eine Verwechslung mit anderen Gewebselementen, wie Fibrin, Bindegewebsfasern oder dgl. (s. OMELTSCHENKO) ist nur bei ganz oberflächlicher Betrachtung möglich*).

*) Wenn SALING, W. SCHULZE und SIEGEL in letzter Zeit allen Ernstes die Behauptung aufstellen, daß die in Schnittpräparaten nachweisbaren »Silberspirochäten« nur auf Täuschung beruhen und in Wirklichkeit gar keine Spirochäten, sondern diskontinuierlich gefärbte und spiralig geschrumpfte Nervenendfibrillen seien, so sind sie damit selbst einem unbegreiflichen Irrtum zum Opfer gefallen.

Die meisten Untersucher stellen fest, daß in Schnittpräparaten die Zahl der Spirochäten in der Regel eine weit größere ist, als die von dem gleichen Material hergestellten Ausstrichpräparate vermuten lassen. Wenigstens scheint dies für den Fall der kongenitalen Syphilis zuzutreffen. Auch für diagnostische Zwecke dürfte daher die Schnittmethode bei der viszeralen Syphilis in erster Linie in Betracht kommen (Roscher, Buschke & Fischer, Beitzke u. a.).

Kongenitale Syphilis.

Das Verständnis für die Beziehungen der Spir. pallida zu den syphilitischen Gewebsveränderungen ist ganz besonders durch das Studium der hereditären Syphilis gefördert worden. Die hier erhaltenen Befunde seien daher vorangestellt.

Durch die Untersuchungen von Bertarelli, Levaditi und seinen Mitarbeitern Sauvage, Salmon und Manouélian, durch Buschke & Fischer, Gierke, Paschen, Ravaut & Ponselle, Frohwein, Bosc, Hübschmann, Beitzke, Versé, Simmonds, Schlimpert, E. Fränkel, Reuter, Danziger u. a. ist gezeigt worden, daß die Spir. pallida fast in allen Organen hereditär-syphilitischer Föten angetroffen werden kann. Sie findet sich in mehr oder minder großer Zahl in Schnittpräparaten von Leber, Lungen, Milz, Nieren, Nebennieren, Muskeln, Herzmuskel, ferner im Knochenmark und Periost, namentlich im Bereich der ganzen Epiphysenzone, bei osteochondritischen Veränderungen, im Blut, in der Haut, im Grunde von Pemphigusblasen, in meningitischen Entzündungsherden usw. Auf ihr Vorkommen in Magen- und Darmschleimhaut ist neuerdings besonders durch E. Fränkel, Versé und Simmonds hingewiesen worden; in Pankreas und Schilddrüse wurde sie von Gierke, Hübschmann, Schlimpert, Simmonds u. a. aufgefunden; von Schlimpert wurden die Spirochäten außerdem im Mesenterium, in Mesenterialdrüsen, Gallenblase, Duct. choledochus, Zunge, Wangen- und Rachenschleimhaut, Tonsillen, Thymus, von Simmonds in Hirn, Rückenmark, Ovarien, Uterus, Hoden, Prostata, Harnblase nachgewiesen. Kaum ein einziges Organ bleibt somit von der Spirochätenansiedlung verschont. Demgegenüber ist durch viele Kontrolluntersuchungen festgestellt, daß im Körper nichtsyphilitischer Föten die Spir. pallida niemals vorkommt. So hat namentlich Simmonds in 22 Fällen bei mazerierten Föten bzw. nichtsyphilitischen Säuglingen, die weder intra vitam noch bei der Autopsie Zeichen von kongenitaler Syphilis aufgewiesen hatten, ausnahmslos die Abwesenheit von Spirochäten konstatiert. Auch Beitzke erhielt bei seinen Kontrolluntersuchungen völlig negative Resultate.

Nicht in jedem einzelnen Falle sind die Spirochäten gleichmäßig durch den ganzen Körper verbreitet und etwa in allen Organen anzutreffen. Das letztere kann zwar gelegentlich vorkommen, so daß die Spirochäteninvasion nahezu septikämischen Charakter trägt, doch sind es häufig nur einige Stellen und Organe, an denen man die Spirochäten lokalisiert findet. Bei totgeborenen Föten scheint die Zahl der Spirochäten gewöhnlich eine größere zu sein, als bei Kindern, die erst nach der Geburt sterben. In erster Linie pflegt, wie schon Levaditi hervorgehoben hat, die Leber von Spirochäten befallen zu werden, ebenso Magen- und Darmschleimhaut; dann pflegen Lungen, Nebennieren und Haut reiche Mengen von Spirochäten zu enthalten,

während in anderen Organen der Spirochätenreichtum gewöhnlich ein geringerer und wechselnder ist. Daß gerade die Leber bei kongenital syphilitischen Kindern die größten Mengen von Spirochäten enthält, dürfte sich, wie LEVADITI, GIERKE, BEITZKE u. a. darlegen, einfach aus den pathogenetischen Verhältnissen erklären, da die Spirochäten mit dem Nabelvenenblut in die Frucht gelangen, also zunächst ihren Weg in die Leber nehmen. Nach VERSÉ scheinen auch in den Knochen, namentlich in der blutreichen Zone des verkalkten Knorpels, die Spirochäten zu den regelmäßigen Befunden zu gehören. Weniger befallen werden in der Regel Milz, Lymphdrüsen, auch Thymus.

Die Verbreitung der Spirochäten entspricht im allgemeinen den sichtbaren pathologischen Veränderungen. Das gilt nicht sowohl von dem Vorkommen der Spirochäten in verschiedenen Organen, als auch ganz besonders von ihrer Lokalisation innerhalb ein- und desselben Organs. Meist ist der enge Zusammenhang zwischen den histologischen Veränderungen und der Zahl und Verteilung der Spirochäten unverkennbar. Man findet die Spirochäten in den erkrankten Organen und Gewebspartien unter Umständen in ganz enormen Mengen. In manchen Präparaten weist gelegentlich jedes Gesichtsfeld Hunderte von Spirochäten auf. Es ist indessen bemerkenswert, daß auch scheinbare Abweichungen von dem Parallelismus zwischen pathologischem Prozeß und Spirochätenbefund vorkommen. So können die Spirochäten bei hochgradigen Gewebsveränderungen mitunter vermißt werden und umgekehrt an solchen Stellen, die normale histologische Verhältnisse aufweisen, zahlreich vorhanden sein. Der letztere Umstand bietet kaum etwas Auffälliges und spricht in keiner Weise etwa gegen die spezifisch-ätiologische Bedeutung der Spir. pallida. Bei der offenbar sehr langsamen und schleichenden Giftwirkung der Spirochäten ist es ohne weiteres erklärlich, daß die Ansiedlung dieser Mikroorganismen oft schon festgestellt werden kann, ehe sich an der betreffenden Stelle pathologische Veränderungen entwickelt haben. Andererseits gehen die Spirochäten augenscheinlich unter dem Einfluß einer Zellreaktion allmählich zugrunde. Man kann oft beobachten, daß in sonst gut gefärbten Schnittpräparaten neben deutlich erhaltenen Spirochätenformen auch eine Reihe von Exemplaren vorhanden sind, die ungleichmäßig imprägniert erscheinen, eigentümliche körnige Beschaffenheit aufweisen, nur unvollkommene Schraubenwindungen erkennen lassen und für sich allein kaum noch als Spirochäten angesprochen werden könnten. Ohne Zweifel handelt es sich dabei um Spirochäten, die im Zerfall begriffen sind. So erklärt es sich wohl, daß man die Spirochäten bei sehr weit vorgeschrittenen, mit Gewebszerstörung einhergehenden Läsionen schließlich überhaupt nicht mehr findet. Auf Grund sorgfältiger Untersuchung eines sehr reichhaltigen Materials gelangt VERSÉ sogar zu dem scheinbar paradoxen Ergebnis, daß die Spir. pallida an denjenigen Stellen, die am stärksten syphilitisch verändert sind, fehlt, dagegen in gesunden Organen in reichster Zahl anzutreffen ist.

Was die Beziehungen der Spir. pallida zu den histologischen Veränderungen bei der kongenitalen Syphilis im einzelnen angeht, so bevorzugen die Spirochäten, entsprechend dem Charakter des syphilitischen Prozesses, die Wandungen der Blut- und Lymphgefäße, sowie das interstitielle Bindegewebe. Sie finden sich oft in der bindegewebigen Kapsel der Organe, von wo sie mit den Bindegewebszügen

in das Innere des Organs eindringen. Man sieht die Gefäße und Kapillaren vielfach schon mit schwacher Vergrößerung von dichten, schwarzen Massen umkränzt, die sich bei Untersuchung mit stärkerem System als Anhäufungen zahlloser Spirochäten erweisen. Gelegentlich sieht man Spirochäten auch frei im Lumen der Gefäße liegen. In weitervorgeschrittenen Stadien sind die Spirochäten alsdann innerhalb des eigentlichen Parenchyms anzutreffen. Ihr Vorkommen in den gummösen Produkten der kongenitalen Lues, und zwar in Leber, Lungen und Darmwand ist durch HOFFMANN, E. FRÄNKEL und REUTER beobachtet worden.

Die extrazelluläre Lagerung der Spirochäten muß in Schnittpräparaten, ebenso wie in Ausstrichpräparaten (s. S. 548), nach allgemeiner Erfahrung als Regel angesprochen werden, wenn auch hin und wieder einzelne Exemplare im Innern gewisser Zellen angetroffen werden können. Namentlich hebt LEVADITI mit Nachdruck hervor, daß die Spirochäten in das verhältnismäßig unversehrte Protoplasma der Leber- und Nierenepithelien, sowie in die Zellen der Nebennierenkapseln und wahrscheinlich auch in die der Schweißdrüsen eindringen können. Dies ist auch von anderer Seite bestätigt worden (GIERKE, FROHWEIN, VERSÉ u. a.). Ebenso sind phagocytäre Vorgänge von den französischen Forschern (LEVADITI und seinen Mitarbeitern) wiederholt, ganz besonders bei der weißen Pneumonie, beobachtet und als Ausdruck der Verteidigung des Organismus gedeutet worden. Daß Milz und Lymphdrüsen gewöhnlich relativ arm an Spirochäten sind, wird gleichfalls von ihnen auf die Wirkung der Makrophagen zurückgeführt. Jedenfalls dürfte diese Ansicht insofern zu Recht bestehen, als zweifellos in den lymphatischen Drüsenapparaten des Organismus die Spirochäten ziemlich rasch zugrunde gehen.

Es gewinnt somit den Anschein, als ob bei der fötalen Spirochäteninvasion die Infektionserreger vom Blutwege aus durch die Gefäßwandungen in das perivaskuläre Bindegewebe eindringen, wo sie sich zunächst stark vermehren. Von hier befallen sie alsdann das eigentliche Parenchym der Organe, um schließlich unter dem Einfluß einer Zellreaktion (Phagocytose?) unterzugehen.

Besondere Berücksichtigung verdient in diesem Zusammenhang endlich noch das Verhalten der Spirochäten in der Placenta von Müttern hereditär-syphilitischer Kinder. Untersuchungen dieser Art sind von PASCHEN, SCHAUDINN, MÉNÉTRIER & RUBENS-DUVAL, WALLICH & LEVADITI, NATTAN-LARRIER & BRINDEAU, MUCHA & SCHERBER, HÜBSCHMANN, SIMMONDS u. a. angestellt worden, die sämtlich das äußerst seltene und spärliche Vorkommen der Spir. pallida in syphilitischen Placenten bestätigen. Die erstgenannten Autoren haben sich hierbei der Ausstrichmethode bedient, während die übrigen Forscher zahlreiche Schnittpräparate durchmusterten. So konnten WALLICH & LEVADITI bei 13 syphilitischen Placenten nur einmal Spirochäten auffinden, und zwar waren sie in der Schleimhaut der Zotten lokalisiert, um die Zottenkapillaren und in der Wand der placentaren Verzweigungen der Nabelschnurgefäße. Auch NATTAN-LARRIER & BRINDEAU erhoben ähnliche Befunde und konstatierten die Anwesenheit der Spirochäten in der mütterlichen Placenta, wo sie teils im Protoplasma der oberflächlichen Epithelien, teils zwischen den Epithelien anzutreffen waren. HÜBSCHMANN sah gleichfalls vereinzelte Spirochäten im Zottengewebe der

Placenta, etwas zahlreicher im mütterlichen Teil, sowohl intra- wie interzellulär, fand sie aber außerdem in der Nabelschnur, und zwar spärlich in den Wandungen der Arterien, reichlicher im Blut der Vene.

Erworbene Syphilis.

Auch bei der erworbenen Syphilis hat man vermittelst der Schnittmethode, zumeist nach dem Verfahren von Levaditi, die Lagerung der Spirochäten im Gewebe genauer untersucht. Buschke & Fischer, Burnet & Vincent, Queyrat & Levaditi, Levaditi & Manouélian, Mucha & Scherber, Thibierge, Ravaut & Le Sourd u. a. beschäftigten sich mit Primäraffekten; syphilitische Papeln wurden von Bertarelli & Volpino, Queyrat & Levaditi, Rille, Ehrmann, Plaques von Thibierge, Ravaut & Le Sourd untersucht. Hoffmann & Beer studierten die Verbreitung der Spirochäten in einem orbikulären Syphilid, Veillon & Girard in Roseolenschnitten.

Die Beobachtungen und Schlußfolgerungen, welche sich aus dem Studium der hereditären Syphilis ergeben haben, bieten uns zugleich einen Anhaltspunkt für das Verständnis der bei der erworbenen Syphilis erhobenen Befunde. Auch hier verhalten sich, wie bereits die mit der Ausstrichmethode gewonnenen Ergebnisse gelehrt haben, die verschiedenen Krankheitsprodukte hinsichtlich ihres Spirochätengehaltes nicht ganz gleichmäßig. Die Spirochäten finden sich am zahlreichsten in frischen Eruptionen oder aber an solchen Stellen, wo sie dem direkten Einfluß der Lymphocyten, wie überhaupt der schädigenden Wirkung zelliger Elemente bis zu einem gewissen Grade entzogen sind, z. B. zwischen den abgehobenen Epithelien. Wenn auch eine so massenhafte Ansiedelung, wie in den Organen hereditär syphilitischer Kinder, hier gewöhnlich nicht vorkommt, so kann man doch in Sklerosen, Plaques und nässenden Papeln oft die Spir. pallida in reicheren Mengen antreffen, und zwar in einer den pathologischen Veränderungen entsprechenden Verbreitung. Dagegen sind in den geschwollenen Lymphdrüsen die Spirochäten meist nur in spärlicher Zahl vorhanden. Von besonderem Interesse sind die von Queyrat & Levaditi, Mucha & Scherber, sowie namentlich von Hoffmann & Beer und Ehrmann vorgenommenen Untersuchungen der Lymphbahnen und der regionären Lymphdrüsen bei Primäraffekten. Hiernach finden sich die Spirochäten zwar in den Lymphspalten und Lymphgefäßen der Initialsklerose in mehr oder minder reicher Zahl, freiliegend und von typischer Form, sind dagegen in dem weiteren Verlauf der Lymphstränge nur an einzelnen Stellen nachweisbar, und zwar in dem peri- und endolymphangitischen gewucherten Bindegewebe, meist von unregelmäßiger, degenerierter Gestalt (Ehrmann). Auch in den Lymphdrüsen ist die Verteilung der Spirochäten gewöhnlich eine ungleichmäßige; in der Rinde sind sie am zahlreichsten vorhanden, die Wandungen der kleinen Blutgefäße enthalten große Mengen (Hoffmann & Beer). Wichtig ist auch die Beobachtung Levaditis, daß schon bei ganz jungen Primäraffekten die Spir. pallida im Lumen der Blutgefäße nachgewiesen werden kann.

Genau wie bei der kongenitalen Syphilis folgen offenbar auch in den Produkten der erworbenen Lues die Spirochäten wesentlich dem Lauf der Lymph- und Blutgefäße, deren Wandungen sie durchwandern, um sich alsdann in dem perivaskulären Bindegewebe festzusetzen und von hier aus in die weitere Umgebung vorzudringen. Möglich auch, daß nach neueren Beobachtungen von Ehrmann, der bei einer Initial-

sklerose die Spirochäten in den Nerven des Präputiums, und zwar nicht nur im Innern der Nervenscheide, sondern auch im Nervenbündel selbst, zwischen den Nervenfasern, nachweisen konnte, eine Verbreitung der Spirochäten längs der Nervenbahnen erfolgt. In weiterer Analogie mit den Befunden bei hereditär syphilitischen Föten verschwinden auch bei der erworbenen Syphilis die Spirochäten, sobald der pathologisch-anatomische Prozeß weiter vorgeschritten ist und zu Gewebszerfall geführt hat. So ist es vielleicht verständlich, wie VERSÉ hervorhebt, daß in den Veränderungen der tertiären Periode oder bei der Syphilis maligna oder auch bei der im Frühstadium auftretenden Arteriitis syphilitica die Spirochäten in der Regel nicht mehr angetroffen werden und höchstens in der noch verhältnismäßig frischen Grenzzone in ganz spärlichen Exemplaren nachweisbar sind. In Schnittpräparaten ist bei tertiären, im besonderen gummösen Affektionen bisher vergeblich nach Spirochäten gesucht worden (BERTARELLI, VERSÉ u. a.).

3. Experimentelle Syphilis.

Dem experimentellen Studium der Syphilis standen bis vor kurzer Zeit dadurch fast unüberwindliche Schwierigkeiten im Wege, daß eine sichere Übertragung auf Versuchstiere nicht möglich zu sein schien. Ebensowenig wie irgend eine Tierart der natürlichen syphilitischen Infektion ausgesetzt ist, wollte es gelingen, durch Laboratoriumsversuche auf diesem Wege zu positiven Resultaten zu gelangen. Infektionsversuche, wie sie in früherer Zeit gelegentlich an Menschen ausgeführt worden waren, bieten zwar nach der einen oder anderen Richtung ein gewisses Interesse, konnten aber natürlich unmöglich in größerem Umfange vorgenommen werden. Für das Studium der Infektionsbedingungen und Immunität ließ sich lediglich auf dem Wege des Tierexperimentes eine befriedigende Lösung erwarten, und es darf daher als ein höchst bedeutsamer Fortschritt bezeichnet werden, daß es in den letzten Jahren gelungen ist, in dem Affen eine der Syphilisinfektion sehr zugängliche Tierart nachzuweisen.

Syphilis der Affen.

Schon früher waren Versuche angestellt worden, Syphilis auf Affen zu übertragen, doch waren die Resultate so unsichere, daß man ihnen irgendwelche Bedeutung nicht beimessen konnte. So beobachtete KLEBS, der im Jahre 1879 Material von syphilitischen Schankern auf einen Affen verimpfte, 6 Wochen später eine papulöse Eruption an verschiedenen Körperstellen. NEUMANN (1882) beschrieb bei Affen nach Syphilisimpfung Knötchenbildung an verschiedenen Hautstellen. MARTINEAU & HAMONIC impften einen Makaken, der nach 4 Wochen mit zwei harten Schankern an dem Präputium reagierte und auch in der Folgezeit noch syphilitische Allgemeinerscheinungen dargeboten haben soll. SPERK stellte in den Jahren 1886 und 1888 an 46 Affen verschiedener Art Übertragungsversuche an, konnte aber nur in ganz wenigen Fällen papulöse Impfeffekte, die zum Teil in Ulzeration übergingen, erzielen. M. NICOLLE erhielt bei seinen 1893 im Institut PASTEUR ausgeführten, aber nicht veröffentlichten Versuchen an verschiedenen Affen nur bei einer Makakenart typische Impfpapeln an den Augenbrauen. Andere Untersucher, wie MOSSÉ, sowie KRISHABER, A. FOUR-

nier & Barthélemy bekamen demgegenüber bei einer großen Zahl von Impfungen völlig negative Resultate.

Nach diesen vereinzelten und wenig beachteten Mitteilungen erbrachten Metschnikoff & Roux als die ersten den einwandfreien Beweis, daß man imstande ist, die Syphilis mit Erfolg auf Affen zu übertragen, hier die charakteristischen Veränderungen, wie beim Menschen, entstehen zu lassen, und endlich auch mit Hilfe der so erzeugten Produkte bei weiteren Affen wiederum Syphilis hervorzurufen. Die ersten Versuche wurden an einem etwa 2 Jahre alten weiblichen Schimpansen (Troglodytes niger) ausgeführt. 26 Tage nach der Impfung trat an der Infektionsstelle (Präputium clitoridis) ein kleines durchsichtiges Bläschen auf, dessen Umgebung alsdann deutlich indurierte; die benachbarten Lymphdrüsen schwollen an, und 1 Monat später, 56 Tage nach der ersten Infektion, konnten am Bauche, am Rücken und an den Oberschenkeln eine Reihe von papulösen Effloreszenzen beobachtet werden. Hierzu gesellte sich allmählich Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen und der Milz. Ein zweiter Schimpanse, der mit syphilitischem Material des ersten Tieres infiziert wurde, wies 35 Tage später Schankerbildung und Drüsenschwellung auf. Diese fundamentale Feststellung ist dann späterhin von Metschnikoff & Roux, sowie von anderen Forschern durch zahlreiche Tierexperimente bestätigt, zugleich aber auch dahin erweitert worden, daß nicht nur Schimpansen und sonstige anthropoide Affen, sondern auch die meisten niederen Affenarten der syphilitischen Infektion zugänglich sind.

So konnte fast zu gleicher Zeit schon Ch. Nicolle von der erfolgreichen Verimpfung syphilitischen Materials auf drei Makaken (sinicus) berichten, Hamonic erzielte gleichfalls bei einem Makaken (cynomolgus) ein positives Resultat, und Lassar erzeugte bei zwei Schimpansen eine Impfsyphilis, die im großen und ganzen mit den von Metschnikoff & Roux geschilderten Beobachtungen übereinstimmte und nur in unwichtigen Einzelheiten (Inkubationszeit usw.) kleine Abweichungen aufwies. Vor allen Dingen haben aber Metschnikoff & Roux, sowie namentlich Neisser und seine Mitarbeiter (Bärmann und Halberstädter) und Finger & Landsteiner an einem außerordentlich reichen Tiermaterial die experimentelle Affensyphilis zum Gegenstand sehr gründlicher und umfangreicher Forschungen gemacht.

Als Gesamtresultat aller dieser Untersuchungen kann zunächst bezeichnet werden, daß bei zweckentsprechender Technik eine Übertragung der Syphilis auf Affen so gut wie ausnahmslos gelingt. Eine Affenart, die sich der Syphilis gegenüber refraktär verhielte, dürfte bisher nicht gefunden sein. Nur ganz junge Individuen sollen, wie Metschnikoff angibt, mitunter refraktär sein. Von den höheren, anthropoiden Affenarten haben sich der Schimpanse, Orang-Utan, Gibbon (grau und graubraun) sehr empfänglich gezeigt, und von den niederen Affen die verschiedenen Makaken (M. rhesus, M. sinicus, M. cynomolgus, M. speciosus, M. nemestrinus, M. niger), Cynocephalen (C. hamadryas, C. mandril, C. babuin, C. sphinx), Cercopitheken (C. fuliginosus, C. ruber, C. sabaeus). Die Impfungen gehen bei niederen Affen im allgemeinen genau so gut und auch in der gleichen Form an, wie bei den höheren Arten. Eine geringere Empfänglichkeit der Makaken, Cynocephalen und Cercopitheken dokumentiert sich lediglich darin, daß zur Erzielung eines Impfeffektes große Virus-

mengen verwendet werden müssen, daß nur bestimmte Hautstellen auf die Inokulation reagieren, daß die entstehenden Primäraffekte gewöhnlich sehr arm an Spirochäten sind, und daß eine Generalisierung des Virus in Form von Sekundärerscheinungen — etwa wie bei Schimpansen — in der Regel nicht beobachtet wird.

Impftechnik.

Um bei Affen mit Sicherheit Syphilis zu erzeugen, ist es nötig, nicht zu geringe Mengen des Materials zu verwenden und möglichst gründlich zu verimpfen. Nach allgemeiner Erfahrung führt nur die kutane Infektion zum Ziel. Dabei ist es, wie zuerst von NEISSER betont und später auch von allen anderen Untersuchern anerkannt worden ist, am zweckmäßigsten, tiefere Skarifikationen anzulegen, in die das Material, z. B. das mit der Pinzette gefaßte Gewebsstück lange und sorgfältig und kräftig eingerieben werden muß. Je gründlicher dies geschieht und je größere Virusmengen in dieser Weise verarbeitet werden, um so prompter tritt der Erfolg ein. Neben der Skarifikation ist es auch empfehlenswert, kleine Hauttaschen in der Weise zu infizieren, daß man die Haut mit scharfen Hakenpinzetten an verschiedenen Stellen verletzt und hier nun das Material energisch einreibt.

Bei höheren Affen kann man die Impfung an jeder beliebigen Körperstelle mit Erfolg vornehmen, während bei niederen Affen das Gift nur an den Augenbrauen und Genitalien sicher haftet. Namentlich die erstere Stelle gibt so gut wie regelmäßig positive Impfresultate. THIBIERGE & RAVAUT empfehlen bei Makaken den freien Lidrand als geeignetste Stelle für Syphilisimpfungen. Gelegentlich kann zwar auch an anderen Hautstellen (Bauch und Schenkel), nach den Beobachtungen von FINGER & LANDSTEINER, die Impfung angehen, doch ist der Erfolg ein sehr inkonstanter. Auch läßt sich nach den Versuchen von NEISSER, BAERMANN & HALBERSTÄDTER das Haften des Syphilisgiftes bei niederen Affen nicht etwa dadurch begünstigen, daß man die Haut durch oberflächliche Verbrennung, Quetschung, Erzeugung granulierender Wundflächen usw. präpariert.

Subkutane Injektion virulentesten Materials bleibt nach NEISSER. METCHNIKOFF & ROUX, FINGER & LANDSTEINER u. a. wirkungslos, Intraperitoneale Impfungen und anscheinend auch intravenöse Injektionen bleiben gleichfalls ohne Erfolg. Ebenso versagte in NEISSERS Versuchen die Infektion von der Cornea aus; hingegen erhielt SALMON bei der Hornhautimpfung eines Affen nach 33 Tagen spezifische Iritis mit Conjunctivitis und pericornealer Injektion. Auch nach Infektion der Conjunctiva palpebralis sah SALMON Verhärtung der Impfstelle und Schwellung der submaxillaren Lymphdrüsen auftreten. HOFFMANN beobachtete nach der Impfung in die vordere Kammer bei einem Affen das Auftreten einer Keratitis.

Impfmaterial.

Das Impfmaterial ist stets möglichst frisch zu verwenden. Zwar kann das Virus bisweilen noch nach 12—24 Stunden verimpfbar bleiben, doch pflegt im allgemeinen die Infektiosität schon nach kürzerer Aufbewahrung zu leiden.

Gewöhnlich gibt das von Menschen und höheren Affen stammende syphilitische Material bessere Impfresultate, als das von niederen Affen.

Nach der übereinstimmenden Ansicht von NEISSER, FINGER & LANDSTEINER u. a. ist allein die Virusmenge, d. h. der Spirochätengehalt der betreffenden Produkte, hierfür verantwortlich zu machen. Damit steht die Beobachtung in Einklang, daß die charakteristischen Erscheinungen der Impfsyphilis um so sicherer und schneller zur Entwicklung gelangen, je florider der Prozeß ist, von dem das Impfmaterial abgenommen wird. Daß das von niederen Affen stammende Virus an sich die gleiche Infektiosität besitzt, wie das von Menschen und höheren Affen und nicht etwa ein abgeschwächtes Kontagium darstellt, wird später noch zu erörtern sein.

Mit frischen Primäraffekten ist die Syphilis auf Affen unschwer zu übertragen, mit alten und abgeheilten Sklerosen weniger leicht oder gar nicht. Primäre Drüsen stellen ein gutes Impfmaterial dar, namentlich die frisch erkrankten peripheren Teile der Drüse (NEISSER, METSCHNIKOFF & ROUX). Auch mit Sekundärdrüsen (Cubitaldrüsen), zur Zeit der Generalisierung des syphilitischen Virus, erhielten FINGER & LANDSTEINER intensive Impfeffekte. Sekundärerscheinungen (Kondylome, Plaques usw.) ergeben fast ausnahmslos ausgezeichnete Impfresultate. Mit Tertiärprodukten konnten zuerst FINGER & LANDSTEINER Affen infizieren. Sie benutzten Infiltrate von Gummata und erhielten durch eine reichliche und gründliche Verimpfung des Materials in drei Fällen zweifellos positive Resultate, in einem Fall einen nicht ganz eindeutigen Impfeffekt. Auch NEISSER sah bei zwei Tieren nach Infektion mit Material aus der Wand eines geschlossenen Gummis nach langer Inkubation (51 bzw. 68 Tagen) Impfsyphilis auftreten. Dagegen sind alle Übertragungsversuche mit ulzerierten Tertiärprodukten völlig negativ ausgefallen (SALMON, NEISSER u. a.). Das Blut syphilitischer Personen enthält das Virus offenbar in geringen Mengen und vorübergehend (s. Spirochätenbefunde) und läßt sich daher nur gelegentlich mit Erfolg auf Affen verimpfen. Von sechs Versuchen von FINGER & LANDSTEINER, wobei Blut der Sekundärperiode verwendet wurde, ergaben nur zwei Fälle ein positives Resultat, doch war auch hier die Reaktion eine verhältnismäßig schwache. HOFFMANN konnte gleichfalls mit Menschenblut Affen infizieren, und zwar in zwei Fällen von 40 Tage bzw. 6 Monate alter Syphilis. Sonst ergaben die meisten Blutimpfungen negatives Resultat. Auch mit dem aus syphilitischem Blut gewonnenen Serum hatte NEISSER stets Mißerfolge. HOFFMANN erzeugte durch Spinalflüssigkeit eines frischen Syphilitikers beim Affen Impfsyphilis. Die Milch syphilitischer Wöchnerinnen wurde von FINGER & LANDSTEINER ohne Erfolg verimpft. Bei Versuchen mit dem Sperma syphilitischer Männer erhielten FINGER & LANDSTEINER in zwei Fällen ein positives Resultat. Bei kongenitaler Syphilis sind Herzblut und Organsäfte (Niere, Lunge, Leber, Ovarium) von NEISSER, SIEBERT & SCHUCHT mit Erfolg auf Affen verimpft worden.

Die bei Affen mit Menschenmaterial experimentell erzeugten Primäreffekte, sowie die bei höheren Arten (Schimpansen und Gibbons) hiernach auftretenden sekundären Effloreszenzen der Haut lassen sich mit Erfolg weiter verimpfen. Man ist imstande, das Virus auf diese Weise durch Generationen hindurch von Affe zu Affe zu übertragen (KRAUS, FINGER & LANDSTEINER, NEISSER, BAERMANN & HALBERSTÄDTER, HOFFMANN, SABOLOTNY u. a.). Auch tertiär-syphilitisches Material des Menschen ist nach den Feststellungen von HOFFMANN durch eine Reihe von Affengenerationen (drei) weiter verimpfbar.

Impfeffekt.

Der Verlauf der Syphilisimpfung bei Affen ist ein außerordentlich charakteristischer. Die durch den Impfakt in Form von Skarifikationen oder kleinen Hauttaschen gesetzten Läsionen heilen bei reinem Ausgangsmaterial zunächst völlig reaktionslos ab. Erst nach einem mehr oder minder langen Inkubationsstadium treten nun die spezifischen Veränderungen an der Impfstelle auf. Es ist bemerkenswert, daß, wenn auch die Impfstellen einige Stunden (acht) nach der Infektion exzidiert werden, dennoch in der Narbe sich später ein Primäraffekt entwickelt (NEISSER). Die Dauer der Inkubation beträgt durchschnittlich 3—4—5 Wochen, ohne daß sich bei den verschiedenen Affenarten nach dieser Richtung hin durchgreifende Unterschiede feststellen ließen. Bei Schimpansen schwankt die Inkubationsdauer zwischen 15 und 49 Tagen und beträgt durchschnittlich 30 Tage (METSCHNIKOFF & ROUX). NEISSER, BAERMANN & HALBERSTÄDTER fanden bei 146 Versuchen an Gibbons, Orang-Utans und niederen Affen für die Inkubationsdauer folgende Zahlen:

15—20	Tage	bei	16	Tieren
21—25	»	»	12	»
26—30	»	»	31	»
31—35	»	»	23	»
36—40	»	»	22	»
41—45	»	»	13	»
46—50	»	»	7	»
51—55	»	»	7	»
56—60	»	»	3	»
61—65	»	»	4	»

Das Aussehen der Primäraffekte ist kein ganz gleichmäßiges. Zwar bildet sich in den meisten Fällen zunächst eine eigentümlich blaurote, feste, gegen die Umgebung scharf abgesetzte Infiltration, doch zeigt die Oberfläche später ein wechselndes Verhalten. Sie kann trocken bleiben und sich nur mit Schuppen bedecken, in anderen Fällen eine Umwandlung in »lackierte«, wenig sezernierende Flächen oder aber auch zu tief zerfallenden Ulzerationen erfahren. Während im allgemeinen der Impfeffekt mehr papulösen Charakter trägt, kann er vielfach auch das typische Bild menschlicher Initialsklerosen bieten. KRAUS will durch Verimpfung männlicher Sklerosen auf Makaken mehr papelähnliche, hingegen bei Übertragung von Papeln syphilitischer Frauen auf Cynocephalus und Makaken typische Primäraffekte erzielt haben. Von anderer Seite sind derartige Differenzen nicht beobachtet worden. Im besonderen ist auch nach den Feststellungen von NEISSER die Tiergattung ohne Bedeutung für die Form des Impfeffektes.

Oft ist die Beurteilung des Erfolges und die Erkennung syphilitischer Produkte nicht leicht. Vor allem ist zu berücksichtigen, daß bei Affen normalerweise Hautaffektionen der verschiedensten Art vorkommen, deren Unterscheidung von syphilitischen Effloreszenzen Schwierigkeiten bereiten kann, ja durch einfache Betrachtung mitunter kaum möglich ist. Hierauf ist namentlich von METSCHNIKOFF, aber auch von NEISSER, HOFFMANN u. a. wiederholt nachdrücklichst hingewiesen worden. So dürfen auch im Falle des Zweifels die an der Impfstelle auftretenden Veränderungen als syphilitische nur dann

angesprochen werden, wenn ihre Ausbildung erst nach einem bestimmten Inkubationsstadium erfolgt, wenn sie nach ihrem histologischen Bau als syphilitische Produkte charakterisiert sind, wenn sie weiter verimpfbar sind, und wenn durch den Spirochätennachweis und das Versagen der Reinfektion jeder Zweifel beseitigt ist.

Im Anschluß an die Impfung sind bei Orang-Utans ebenso wie bei Schimpansen Allgemeinerscheinungen nicht selten zu beobachten. Störung des Allgemeinbefindens, Abgeschlagenheit, Freßunlust, Durchfälle usw. stellen sich ein, namentlich zur Zeit der beginnenden Lokaleruption. Bei Gibbons treten dagegen in dem Anfangsstadium niemals Allgemeinerscheinungen auf, ebensowenig bei niederen Affen. Schwellung der regionären Lymphdrüsen ist in der Regel bei Schimpansen und Gibbons vorhanden, weniger deutlich bei Orang-Utans und nur ganz ausnahmsweise und unvollkommen bei niederen Affen. Ausgeprägte Sekundärerscheinungen der Haut sind bei Schimpansen, und zwar 19—61 Tage nach dem Primäraffekt (Metschnikoff & Roux), sowie bei Gibbons (Neisser) beobachtet worden. Die Erscheinungen

Fig. 6. Primäraffekt nach Syphilisimpfung bei einem Affen (Macacus Rhesus). 4 Tage alte Knötchen. Nach Finger & Landsteiner.

treten indessen auch hier keineswegs regelmäßig auf und bestehen in papulösen Eruptionen an verschiedenen Körperstellen. Bei Orang-Utans fanden Metschnikoff & Roux, sowie Neisser, Baermann & Halberstädter niemals sekundäre Veränderungen, ebensowenig bei niederen Affen. So sahen Metschnikoff & Roux bei 120 Makaken und Pavianen in keinem einzigen Falle Sekundärerscheinungen. Auch Finger & Landsteiner beobachteten niemals etwas derartiges, und Hoffmann kann nach seinen Erfahrungen sekundäre Hauterscheinungen bei niederen Affen höchstens für seltene und noch nicht einwandfrei bewiesene Ausnahmen erklären. Kraus scheint bei seinen Affenimpfungen ebenfalls nur einmal ein allgemeines Exanthem gesehen zu haben. Nur Sabolotny beschreibt bei mehreren Cynocephalen derartige Veränderungen, und Siegel gibt sogar an, daß bei Makaken sich häufig Sekundärerscheinungen, in Form von Knötchen- und Geschwürsbildung, entwickeln. Gewisse Veränderungen bei Affen im Gefolge der Syphilisimpfung, die Siegel als Psoriaris palmaris resp. plantaris zu deuten sucht, scheinen nach den Beobachtungen Wechselmanns freilich des spezifischen Charakters zu entbehren und auch unter anderen Verhältnissen bei diesen Tieren aufzutreten. Wohl kommt es vor, daß

nach Abheilung des Primäraffektes in der Umgebung der Impfstelle Zeichen einer »Generalisierung« in Gestalt neuer Eruptionen bemerkbar werden, doch handelt es sich nach der Ansicht aller Sachverständigen lediglich um örtliche Rezidive, nicht um eine Verbreitung des Virus auf hämatogenem Wege (NEISSER, FINGER & LANDSTEINER, METSCHNIKOFF & ROUX, HOFFMANN).

Untersuchungen über die Generalisierung des Virus im Affenkörper und die Infektiosität der inneren Organe, wie sie namentlich durch NEISSER und seine Mitarbeiter in großem Umfange ausgeführt worden sind, haben gezeigt, daß Rückenmark, Leber, Lungen, Nieren, Muskeln und Nebennieren keine infektiösen Eigenschaften besitzen und bei Verimpfung auf Affen ohne Wirkung bleiben. Wohl aber pflegen Milz und Knochenmark, in einigen Fällen auch Drüsen und Hoden, das Virus zu enthalten und positive Impfresultate zu ergeben. Besonders bemerkenswert ist, daß gerade niedere Affen, obwohl bei ihnen Sekundärerscheinungen der Haut zum mindesten zu den Seltenheiten gehören, in Milz und Knochenmak sehr häufig das Virus enthalten; also auch bei ihnen kommt es tatsächlich zu einer weiteren Verbreitung des syphilitischen Contagiums.

Die Produkte der Affensyphilis entsprechen nach ihrem histologischen Bau ganz den syphilitischen Veränderungen beim Menschen (FINGER & LANDSTEINER, NEISSER, THIBIERGE u. a.). Speziell bei Schimpansen haben ARNAL & SALMON eine völlige histologische Übereinstimmung der Sklerosen und sekundären Syphilide mit den gleichen Produkten des Menschen konstatiert.

Auch die Spirochätenbefunde bei der Affensyphilis decken sich im wesentlichen mit den beim Menschen gemachten Beobachtungen. Nur scheinen sich, entsprechend der geringeren Empfänglichkeit der Affen, die Spirochäten hier im allgemeinen etwas spärlicher zu finden. Die Spir. pallida ist in den verschiedenen experimentell erzeugten Produkten vorhanden, gleichgültig, ob die Impfung der Tiere mit menschlichem oder mit Affenmaterial vorgenommen wird (METSCHNIKOFF, KRAUS & PRANTSCHOFF, NEISSER, THIBIERGE, RAVAUT & LE SOURD, BRÜNING). Daß normalerweise auf der Haut der Affen die Spir. pallida nicht anzutreffen ist, wurde von KRAUS & PRANTSCHOFF u. a. durch besondere Untersuchungen dargetan. LEVADITI & MANOUÉLIAN haben mit Hilfe der Schnittfärbung (Pyridinmethode) das Vorkommen und die Verbreitung der Spirochäten in Primäraffekten der Affen (Anthropomorphen und Katarhinen) genauer untersucht; unter sechs Fällen gelang der Nachweis fünfmal. Die Sklerose der Schimpansen enthält nach ihren Beobachtungen Spirochäten weit reichlicher als die der Makaken. Der mikroskopische Nachweis von Spirochäten gelang ihnen außerdem nur noch in den regionären Lymphdrüsen, nicht aber in anderen Organen, auch nicht in Milz und Knochenmark (vgl. Impfresultate von NEISSER). Nach Exstirpation von zwei Primäraffekten, 3 bzw. 5 Tage nach der Entwicklung, fanden LEVADITI & MANOUÉLIAN in der Narbe und in den regionären Lymphdrüsen noch 20 Tage später Spirochäten. THIBIERGE, RAVAUT & BURNET verimpften syphilitisches Virus auf Makaken durch eine Reihe von Generationen und nahmen in jeder Generation eine genaue histologische und bakteriologische Prüfung der Impfeffekte vor. Es gelang hierbei regelmäßig der Nachweis typischer syphilitischer Veränderungen und mehr oder minder zahlreicher Spirochäten.

Syphilis anderer Tierarten.

In jüngster Zeit hat BERTARELLI in einwandfreier Weise gezeigt, daß die Syphilis auch auf Kaninchen übertragen werden kann. Es ist ihm in einigen Fällen gelungen, durch Hornhautimpfungen und Einspritzung fein verriebenen syphilitischen Materials in die vordere Kammer spezifische Veränderungen an der Hornhaut der Kaninchen hervorzurufen. Der syphilitische Charakter dieser durch Entzündungserscheinungen und Geschwürsbildung der Hornhaut ausgezeichneten Impfeffekte ist durch typischen Spirochätenbefund in Schnittpräparaten bewiesen worden. Bemerkenswert ist, daß die Erscheinungen sich erst nach längerem Inkubationsstadium, in einem Falle 2 Monate nach erfolgter Infektion, an der Impfstelle entwickelten; auch die histologischen Veränderungen entsprachen ganz dem Bilde eines syphilitischen Prozesses. HOFFMANN konnte in einem Falle die Angaben BERTARELLIS bestätigen, ebenso GREEFF & CLAUSEN, die beim Kaninchen interstitielle Keratitis mit zahlreichen Spirochäten (Schnittfärbung) und Irispapel erzeugten.

In gleichem Sinne sprechen vielleicht auch die Beobachtungen von SCHERBER, dem es gelungen ist, durch Verimpfung syphilitischen Materials bei Kaninchen eine Keratitis parenchymatosa zu erzeugen, die er geneigt ist, für eine spezifisch-syphilitische Affektion zu halten. Die Veränderungen entwickelten sich nach anfänglich reaktionslosem Verlauf, gewöhnlich erst in der sechsten Woche. Der Spirochätennachweis ist ihm in diesen Fällen leider nicht gelungen; wohl aber schien in einem Falle die Affenimpfung anzugehen. Einige Kontrollversuche mit nichtsyphilitischem Material hatten dagegen ein völlig negatives Ergebnis.

Ältere Beobachtungen über Kaninchensyphilis, wie die von HAENSELL (1881), der bei Kaninchen in sieben Fällen Irispapeln beschrieben hat, oder die Mitteilungen von SCHULZE, dem es gelungen ist, durch Irisimpfung an Kaninchen die Entwicklung von Knötchen zu erzielen, beanspruchen hiernach wohl eine größere Beachtung als man ihnen bisher geschenkt hat. Durch Spirochätennachweis und Affenexperiment wäre der Beweis für die syphilitische Natur derartiger Produkte zu erbringen.

Demgegenüber kann den SIEGELschen Experimenten bei Kaninchen eine Beweiskraft nicht ohne weiteres zugesprochen werden. SIEGEL will durch subkutane Injektion mit Emulsionen von Primäraffekten oder breiten Kondylomen nach 5—7 Tagen Allgemeinerscheinungen und bei einigen Tieren sogar sekundäre Hautveränderungen hervorgerufen haben. Auch beschreibt er multiple Gummibildung in der Leber eines Kaninchens. Durch kutane Impfungen will er ferner gelegentlich Knötchenbildung erzielt haben. Daß in allen diesen Fällen eine Kaninchensyphilis vorgelegen hat, sucht SIEGEL dadurch zu beweisen, daß das Blut bzw. Organemulsionen, namentlich Nierenemulsion, der infizierten Tiere auf Affen mit Erfolg übertragbar gewesen sein sollen. Indessen weichen die von ihm geschilderten Symptome der Affensyphilis von dem, was andere Forscher beobachtet haben, recht erheblich ab; überdies haben NEISSER u. a. bei einer Nachprüfung der SIEGELschen Angaben in keinem einzigen Falle ein positives Resultat erhalten.

Auch die weiteren Mitteilungen SIEGELS, daß Meerschweinchen und Mäuse der syphilitischen Infektion zugänglich sind, können ohne Spiro-

chätennachweis und Affenexperiment in ihrer bisherigen Form als beweisend nicht angesehen werden.

Auch andere Tierarten sind seit langer Zeit auf ihre Empfänglichkeit für Syphilis geprüft worden. Übertragungsversuche wurden an Kaltblütern (Fröschen und Salamandern), Vögeln, Meerschweinchen, Katzen, Hunden, Ziegen, Schafen, Hasen, Rindern, Pferden und Schweinen ausgeführt. Im allgemeinen blieben alle diese Experimente ohne Erfolg, nur hin und wieder gelangten einige anscheinend positive Befunde zur Veröffentlichung. So will Auzias-Turenne (1866) bei einer Katze syphilitische Papeln und Plaques erhalten haben. Legros & Lancereaux beschrieben 1867 syphilitische Erscheinungen bei Meerschweinchen. Bei Schweinen ist es Martineau zuerst gelungen, Veränderungen hervorzurufen, die er als Impfsyphilis betrachtete. Auch Adrian, sowie Hügel & Holzhauser wollen später bei Schweinen positive Resultate erhalten haben, wogegen Neisser zu einem abweichenden Ergebnis gelangte. Von einer größeren Zahl von Schweinen, denen Neisser Blut, ferner die verschiedensten syphilitischen Gewebe, Sekrete von Primäraffekten usw. unter die Haut einspritzte oder in die Haut einrieb, zeigte nur ein einziges Tier ein rezidivierendes, papulöses Exanthem von zweifelhaftem Charakter. Weitere Versuche von Neisser & Veiel an Schweinen, deren Widerstandsfähigkeit durch Zuführung von Antikomplement künstlich herabgesetzt wurde, hatten gleichfalls keinen Erfolg. Die von Piorkowski bei Pferden nach intravenöser Injektion syphilitischen Blutes beschriebenen Erscheinungen lassen den Einwand zu, daß es sich um ein nichtspezifisches Serumexanthem gehandelt habe.

Wohl ist es nach den überraschenden Erfahrungen bei Affen und Kaninchen nicht ausgeschlossen, daß auch andere Tierarten, bei denen einwandfreie Resultate bisher nicht erzielt wurden, sich doch noch der Syphilisinfektion als zugänglich erweisen werden. Auch bei mancher früheren Beobachtung mag es sich in der Tat vielleicht um Impfsyphilis gehandelt haben. Nur ist nach dem heutigen Standpunkt unserer Kenntnisse unter allen Umständen zu fordern, daß der syphilitische Charakter der bei irgend einer Tierart experimentell zu erzeugenden Veränderungen durch die Feststellung eines typischen Inkubationsstadiums, durch den Nachweis der Spir. pallida und durch die erfolgreiche Übertragung der betreffenden Produkte auf Affen einwandfrei bewiesen wird.

4. Immunität und Immunisierung.

Daß die Syphilis nach Überwindung der ersten Erscheinungen eine gewisse Immunität hinterläßt, ist durch klinische und experimentelle Erfahrung seit langer Zeit konstatiert. Diese Immunität ist freilich eine sehr eigenartige und unterscheidet sich nach mancher Richtung von derjenigen, wie wir sie bei anderen Infektionskrankheiten kennen. Sie charakterisiert sich wesentlich als eine Hautimmunität in dem Sinne, daß Individuen, die eine erste Infektion überstanden haben, auf eine erneute Infektion nicht mehr mit der Bildung eines typischen Primäraffektes zu reagieren pflegen. Das Tierexperiment an Affen hat Gelegenheit geboten, diesen Beobachtungen weiter nachzugehen. Man hat dabei eine Reihe bemerkenswerter Ergebnisse erhalten, welche die älteren Erfahrungen bestätigen und ergänzen.

Die Untersuchungen von METSCHNIKOFF & ROUX, FINGER & LANDSTEINER, KRAUS, NEISSER, BAERMANN & HALBERSTÄDTER haben übereinstimmend dargetan, daß bei Affen eine Reinfektion nur bis zu einem gewissen Zeitpunkte möglich ist, dann aber versagt. Im allgemeinen pflegt die Immunität der infizierten Tiere sich nach etwa 14 Tagen zu entwickeln. Bis zu dieser Zeit, und zwar solange die erste Impfung noch keinen sichtbaren Effekt geliefert hat, gelingt es, durch eine zweite Impfung mehr oder minder typische lokale Veränderungen hervorzurufen. Aber selbst bei schon ausgebildetem Primäraffekt konnten FINGER & LANDSTEINER unter Umständen noch Reinfektion mit positivem Resultat erzielen. Nur machte sich gewöhnlich eine geringere Ausbildung und ein rascherer Verlauf des zweiten Impfeffektes bemerkbar. Auch war das Inkubationsstadium der zweiten Impfung in der Regel viel kürzer und betrug durchschnittlich nur 4 bis 9 Tage.

Nach neueren Beobachtungen von QUEYRAT gelingt am Menschen die Autoinokulation von einem frischen Schanker noch 10 Tage nach Bestehen des letzteren. Vor allem aber zeigten FINGER & LANDSTEINER, daß eine vollkommene und absolute Hautimmunität bei syphilitischen Menschen überhaupt niemals einzutreten scheint. Nach ihren Beobachtungen gelingt es, bei Syphilitikern stets Impfeffekte zu erzielen, die allerdings nur rudimentären Charakter tragen und in Gestalt von kleinen Knötchen oder braunroten, scharf umschriebenen Infiltraten auftreten. Die letztere Form wurde gewöhnlich bei der Reinfektion tertiär syphilitischer Personen beobachtet. (Über ältere Reinfektionsversuche vgl. Kritik und Literaturangaben bei NEISSER (1898) und FINGER & LANDSTEINER).

Die bisher vorliegenden Versuche einer aktiven Immunisierung gegen Syphilis bewegen sich in verschiedenen Richtungen. METSCHNIKOFF bemühte sich namentlich auf dem Wege der Tierpassage eine Abschwächung des syphilitischen Virus herbeizuführen und glaubte ursprünglich auch, aus seinen Experimenten den Schluß ziehen zu dürfen, daß durch wiederholte Verimpfung auf Makaken das Syphilisgift abgeschwächt werde. Es schien, als ob Schimpansen auf die Impfung mit syphilitischem Virus, das den Körper von Makaken in mehrfachen Generationen passiert hatte, in schwächerer Weise reagierten als auf die Infektion mit menschlichem Syphilismaterial. Das weitere Studium dieser Verhältnisse zeigte indessen, daß hier wohl nur eine mehr zufällige Erscheinung vorlag. FINGER & LANDSTEINER fanden nach zwölf Passagen an niederen Affen keinerlei Abschwächung des Virus. Auch NEISSER, BAERMANN & HALBERSTÄDTER konnten Virulenzunterschiede je nach Herkunft des Materials von Menschen, höheren oder niederen Affen nicht sicher nachweisen. Die Quantität des verimpften Virus und gewisse individuelle Unterschiede der Versuchstiere können gelegentlich Differenzen ergeben. Durch längere Tierpassage bei niederen Affen fand NEISSER sogar in einigen Fällen eher eine Virulenzsteigerung angedeutet.

Durch chemische und physikalische Mittel eine Abschwächung des Syphilisvirus zu erreichen, ist ohne jeden Erfolg versucht worden (NEISSER, METSCHNIKOFF & ROUX u. a.). Glycerin läßt die Virulenz unverändert (METSCHNIKOFF). Einstündiges Erhitzen auf 51° und schon halbstündiges Erhitzen auf 48° macht das Virus für Infektions- und Immunisierungszwecke völlig unwirksam. Die Anwendung

von Filtraten aus syphilitischem Material zu Immunisierungszwecken hat bisher gleichfalls versagt. Daß das Contagium der Syphilis das Filter nicht zu passieren vermag, war bereits früher durch Selbstversuche von KLINGMÜLLER & BAERMANN festgestellt worden. Daß auch jede immunisierende Wirkung den Syphilisfiltraten fehlt, zeigte METSCHNIKOFF an Schimpansen. CASAGRANDI & DE LUCA konstatierten das gleiche bei Menschen. Sie impften sechs Personen durch Skarifikationen der Haut und intramuskuläre Injektionen mit Filtraten von Primärsklerosen. Es traten in keinem Falle örtliche Impfreaktionen ein, wohl aber erkrankten später zwei dieser Individuen, die sich einer Infektion aussetzten, an Syphilis.

Die subkutane Injektion syphilitischen Materials, filtriert oder unfiltriert, hat sich bei Affen zu Immunisierungszwecken als unwirksam erwiesen. Die Tiere bleiben nach der Impfung gesund und bekommen nach einer späteren kutanen Infektion typische Primärerscheinungen (METSCHNIKOFF & ROUX, NEISSER, KRAUS).

Auf dem Wege der aktiven Immunisierung gegen Syphilis sind somit bisher keinerlei Erfolge zu verzeichnen. KRAUS hat den Versuch gemacht, die aktive Immunisierung zu Heilzwecken zu verwenden, und empfiehlt, ähnlich wie bei der PASTEURschen Wutimpfung, Syphilitiker mit frischen Primäraffekten durch subkutane Syphilisimpfungen längere Zeit (14 Tage) zu behandeln. Als Impfmaterial sollen anfänglich verdünnte, später konzentrierte Aufschwemmungen von Sklerosen verwendet werden. KRAUS und SPITZER glauben von dieser Behandlungsweise günstige Erfolge gesehen zu haben, da bei den betreffenden Personen geringe oder gar keine Sekundärerscheinungen auftraten. Von anderer Seite (KREN, BRANDWEINER, KREIBICH) ist freilich die Wirksamkeit derartiger Injektionen entschieden bestritten worden. Bei den behandelten Personen traten die Sekundärerscheinungen genau so prompt ein, wie bei sonstigen Fällen. NEISSER hat, von ähnlichen Gesichtspunkten ausgehend wie KRAUS, Heilversuche durch subkutane Injektion syphilitischen Materials an infizierten Affen vorgenommen, ist aber zu einem abschließenden Urteil noch nicht gelangt.

Alle Bemühungen, auf dem Wege der passiven Immunisierung die Syphilis zu bekämpfen, sind bisher gleichfalls so gut wie resultatlos verlaufen. Schon seit Jahren hatte man versucht, das Serum von Menschen, die vor längerer Zeit Syphilis überstanden hatten, zu Schutz- und Heilzwecken zu verwenden, jedoch ohne Erfolg. Auch Serum von Tieren, die durch Zuführung von spezifischen Bestandteilen des syphilitischen Menschenkörpers »syphilisiert« sein sollten, bewährte sich nicht, ebensowenig wie normales Tierserum*). Man nahm daher von weiteren Experimenten nach dieser Richtung zunächst wohl ziemlich allgemein wieder Abstand. Erst das Affenexperiment hat den Anlaß gegeben, der Frage von neuem näher zu treten, aber im wesentlichen die gleichen negativen Resultate geliefert, wie die Menschenversuche. Es hat sich gezeigt, daß das Serum von älteren Syphilitikern bei Schimpansen, sowie bei anderen höheren oder niederen Affenarten ohne jede Wirkung bleibt. Es gelingt weder Krankheit noch Immunität auf diesem Wege zu übertragen (NEISSER, METSCHNIKOFF). Das syphi-

---

*) Eine ausführliche Literaturübersicht und kritische Besprechung der älteren Beobachtungen findet sich bei NEISSER (1898). Vgl. auch M. OPPENHEIM (1906).

litische Serum tötet auch in vitro das Virus nicht ab. Hoffmann & v. Prowazek glauben nur, beobachtet zu haben, daß das Serum von älteren (6—8 Monate) Syphilitikern eine hemmende Wirkung auf die Beweglichkeit der Spir. pallida ausübt.

Auch das Serum von Tieren, die längere Zeit hindurch mit syphilitischen Produkten behandelt worden sind, scheint nach den bisher vorliegenden Untersuchungen einer spezifisch prophylaktischen oder therapeutischen Wirksamkeit zu ermangeln. Metschnikoff behandelte Paviane nach Abheilung des Primäraffektes wiederholt mit Injektionen von menschlichem Syphilisblut. Einige Beobachtungen deuteten darauf hin, daß das Serum dieser hochimmunisierten Tiere das Syphilisvirus in vitro abtötet und somit seiner Infektiosität beraubt. Auch verhinderte das getrocknete und gepulverte Immunserum bei nachträglicher Aufstreuung auf die Impfstelle die Entstehung eines Primäraffektes; normales Affenserum blieb wirkungslos. Indessen waren die Ergebnisse durchaus inkonstant, so daß von einigermaßen zuverlässigen Schutz- und Heileffekten kaum gesprochen werden konnte. Finger & Landsteiner haben von der Behandlung syphilitischer Personen mit Affenimmunserum keinerlei Erfolg gesehen (2 Fälle). Casagrandi & de Luca fanden das Serum eines längere Zeit mit filtriertem Syphilisvirus behandelten Hundes beim Menschen therapeutisch völlig unwirksam. Nur Risso & Cipollina glauben nach ihren Beobachtungen an 34 Patienten eine günstige Wirkung der Serumtherapie konstatieren zu können. Sie verwendeten das Serum von Hunden, Eseln und Ziegen, welche durch subkutane und intraperitoneale Injektionen von virulentem menschlichen Syphilisblut vorbehandelt worden waren.

Die Serodiagnostik der Syphilis hat in jüngster Zeit zu bemerkenswerten Resultaten geführt. Auf direktem Wege hatte man spezifische Gift- oder Serumwirkungen nicht auffinden können. Casagrandi & de Luca stellten fest, daß das Serum von syphilitischen Menschen oder hochimmunisierten Tieren mit den Filtraten von Primärsklerosen keinerlei nachweisbare Reaktion gibt. Wohl aber ist man auf indirektem Wege dem Ziele näher gekommen. Durch Anwendung des von Gengou, Moreschi, Gay u. a. genauer studierten Phänomens der Komplementbindung ist es Wassermann, Neisser & Bruck gelungen, spezifische Veränderungen in dem Blute von syphilitischen Menschen und Affen aufzudecken. Es konnte unter gleichzeitiger Anstellung zahlreicher, nach den verschiedensten Richtungen hin sich erstreckender Kontrollen gezeigt werden, daß

1. in dem Serum von Affen, die mit spezifischem Material behandelt werden, nach gewisser Zeit Immunstoffe auftreten, die gegen spezifisch-syphilitische Substanzen wirksam sind, und

2. daß in Extrakten aus Organen hereditär-syphilitischer Kinder und Föten, sowie in Extrakten aus Placenten sekundär-syphilitischer Mütter, sowie ferner in Extrakten aus Primäraffekten und Condylomata lata, und endlich in Organ- und Knochenmarkextrakten syphilitischer Affen (7—8 Wochen nach positiver Impfung) spezifisch-syphilitische Substanzen vorhanden sind.

Die Resultate von Wassermann, Neisser & Bruck konnte Detre insofern bestätigen, als es ihm in zwei von sechs Fällen gleichfalls gelungen ist, Antikörper im Blutserum älterer Syphilitiker durch die Methode der Komplementablenkung nachzuweisen. Als Antigene wurden

von ihm Leber und Pankreas eines hereditär-syphilitischen Kindes, Kondylomgewebe, sowie Tonsillensekret von spezifischer Angina benutzt. Dagegen haben KRAUS & VOLK nach dem gleichen Verfahren Immunstoffe bei Syphilitikern bisher nicht sicher nachweisen können. Sie erhielten zwar in manchen Fällen Komplementablenkung, doch schienen ihnen die Resultate zu unsicher, um bestimmte Schlußfolgerungen daraus ziehen zu dürfen. Auch FINGER & LANDSTEINER gelangten noch nicht zu eindeutigen Ergebnissen. Es muß der weiteren Forschung vorbehalten bleiben, auf dem hier vorgezeichneten Wege, der aussichtsvoll zu sein scheint, die Serodiagnostik der Syphilis auszugestalten.

Literatur. *)

ADRIAN, Arch. f. Dermat. u. Syphil., 47. Bd.

ALMKWIST, J. & J. JUNDALL, Till fragan om Spirochaete pallida (Schaudinn-Hoffmann) och syphilis. Allmänna Svenska Läkartstidningen, 1905.

ALVARES, Un caso de syphil. terciar. con Spir. de Schaudinn. Journ. soc. med. Lisboa 1906.

ANGHELOVICI, M. & G. JOANITZESCU, Unters. üb. Spir. pallida. Ref. Münch. med. Woch., 1906, 31.

ARNAL & SALMON, Anat. pathol. des lésions syphilit. observées chez les singes anthropoides. Ann. Pasteur, 1904.

AUZIAS-TURENNE, La syphilisation, 1878.

BABES, V. & J. PANEA, Über patholog. Veränderungen u. Spir. pallida bei kongenit. Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.

BABES & MIRONESCU, Über Syphilome innerer Organe Neugeborener u. ihre Beziehungen zur Spir. pallida. Berl. klin. Woch., 1906, 34.

BANDI & SIMONELLI, Über die Anwesenheit der Spirochaete pallida in sekundär-syphilitischen Manifestationen und über die zu ihrem Nachweis angewendeten Färbungsmethoden. Münch. med. Woch., 1905.

Dies., Über das Vorhandensein der Spirochaete pallida im Blute und in den sekundären Erscheinungen der Syphiliskranken. Zentralbl. f. Bakteriol., 1905, Bd. 40.

Dies., Sulla presenza della spirochaete pallida nel sangue e nelle manifestazioni secondarie dei sifilitici. Rif. med., e Gazz. d. Osped. e delle Clin., 1905.

Dies., Zellenparasitismus in der Syphilis. Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 41.

BANDLER, Spirochätenbefunde bei Syphilis. Prager med. Woch., 1905.

BARTHÉLEMY, La grande découverte du vrai microbe de la syphilis. La Syphilis, 1905, Bd. 3.

BAYET, Le spirochaete de la syphilis. Journ. méd. de Bruxelles, 1905.

Ders., Le spirille de la syphilis; état de la question. Bull. soc. roy. d. sc. méd. et natur. de Bruxelles, 1905, t. 63.

Ders., Nouvelles recherches sur le spirochaete pallida dans la syphilis. Policlin. Bruxelles, 1905.

BAYET & JACQUÉ, Le spirochaete pallida (Schaudinn). Revue pratique des maladies cutanées, syphilitiques et vénériennes, 1905.

BAZZICALUPO, Sulla etiol. della sifilide. Gazz. internaz. di med. (Napoli), 1905.

BEER, Über Beobachtungen a. d. lebenden Spir. pall. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 30.

BEITZKE, Über Spir. pallida bei angeborener Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 24.

BERDAL & BATAILLE, La balano-posthite érosive circinée. La méd. moderne, 1891.

BERGER, Zur Färbung der Spir. pall. Münch. med. Woch., 1906, Nr. 18 u. 25.

BERTARELLI, Spirochaete pallida e osteocondrite sifilit. Riv. d'Igiene e San. pubbl., 1906.

Ders., Spir. pall. u. Osteochondritis. Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 41.

Ders., Über die Transmission der Syphilis auf das Kaninchen. Ebd.

*) Unter Benutzung des Literaturverzeichnisses von F. SCHAUDINN im Archiv f. Protistenkunde zusammengestellt.

Bertarelli, E. & G. Volpino, Ricerche sulla Spirochaete pallida Schaudinn nella sifilide. Riv. d'igien. e san. pubbl., 1905.
Dies., Weitere Unters. über d. Gegenwart d. Spir. pallida i. d. Schnitten primär., sekund. u. tertiär. Syphilis. Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 41.
Bertarelli, E., Volpino, G. & R. Bovero, Unterstichungen über die Spirochaete pallida Schaudinn bei Syphilis. Ebd.. 1905, Bd. 40.
Bertin & Breton, Préparations de spirochètes décrites par Schaudinn et Hoffmann comme spécifiques des affections syphilitiques. Echo méd. du nord., Lille 1905.
Bettmann, Diskussion über Spirochaete pallida s. R. O. Neumann.
Blanchard, L. F., Le microbe de la syphilis (Spirochaete pallida Schaudinn). Dauphiné méd. Grenoble, 1905, t. 29.
Blanchard, R., Spirilles, spirochètes et autres microorganismes à corps spiralé. Sem. méd., 1906.
Blaschko, Med. Klinik, 1906, 13.
Ders., Spiroch. pallida (E. vorläuf. Entgegnung). Berl. klin. Woch., 1906, 38.
Bodin, Spir. pall. dans les lésions syphilit. Ann. de derm. et de syph., 1905.
Ders., Spirochaete pallida dans la syphilis héréditaire. Bull. soc. franç. de dermat. et syphil., 1905; auch Ann. de dermat. et syphil., 1905.
Boix, E., A propos du microbe de la syphilis. Arch. gén. de méd., 1905.
Boltenstern, O. v., Neuere Forschungen über Syphiliserreger und Syphilisübertragung auf Tiere. Fortschr. d. Med., 1905.
Bonhoff, Über die Ätiologie der Syphilis. Sitz.-Ber. d. Ges. z. Förderung d. ges. Naturwiss. z. Marburg, 1905.
Bordet, J., Démonstration d'un spirille nouveau. Bull. soc. roy. d. sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1905.
Ders., Le spirille syphilitique chez le chimpanze, préparation de Metschnikoff. Ibid., 1905, t. 63.
Ders., Sur le spirille de la syphilis. Presse méd. Belge, 1905.
Borrel & Burnet, Procédé de diagnostic rapide des lésions syphilitiques. Compt. rend. soc. de biol., 1906, LX.
Bosc, Treponema pallid. (Schaudinn) dans les lésions de la syph. héréd. Formes de dégénér. des tréponèmes et leur ressembl. avec Spir. refring. Ibid.
Ders., Gommes syphilit. et tréponèmes. Structure génér. et signification des gommes. Ibid.
Brandt, Üb. d. Spir. pallida. Ref. Münch. med. Woch., 1906, 11.
Brandweiner, Versuche über akt. Immunis. bei Lues. Wiener klin. Wochenschr., 1905.
Ders., Erwiderung usw. Ebd.
Ders., Über d. gegenwärt. Stand d. Spirochätenfrage. Ebd., 1906, 12.
Brönnum, Spirochaete pallida bei hereditärer Syphilis. Hospitalstidende, 1905.
Ders., Unters. über d. Vork. d. Spir. pallida bei Syphilis. Ibid., 1906.
Brönnum, A. & V. Ellermann, Spirochaete pallida in den inneren Organen bei Syphilis hereditaria. Deutsche med. Woch., 1905.
Brüning, Demonstr. v. mit Syphilis infizierten Affen. Berl. klin. Woch., 1906, Nr. 16.
Bunch, Spirochäten bei Syphilis. The Brit. Journ. of derm., 1905.
Burnet, Ét., Le spirochète de la syphilis (Spirochaete pallida Schaudinn). Ann. de dermat. et de syphil., 1905.
Burnet, Ét. & C. Vincent, Topographie du Spirochaete pallida Schaudinn dans les coupes de chancre syphilitique. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 59.
Buschke, Spirochaete pallida bei kongenitaler Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1905.
Buschke, A. & W. Fischer, Über das Vorkommen von Spirochäten in inneren Organen eines syphilitischen Kindes. Deutsche med. Woch., 1905.
Dies., Über die Lagerung der Spirochaete pallida im Gewebe. Berl. klin. Woch., 1906.
Dies., Weitere Beobachtungen über Spirochaete pallida. Ebd., Nr. 13.
Dies., Ein Fall v. Myocardit. syphilit. b. hereditärer Lues m. Spirochätenbefund. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 19.
Bütschli, O., Bemerkung zu der Mitteilung von F. Schaudinn über Spirochaete pallida. Deutsche med. Woch., 1906.
Campana, R., Come bisogna interpretare il fenom. della spir. pall. Hoffmannii nella sifilide. Rif. med., 1906.
Carini, A., Le nuove ricerche sperimentali e microbiologiche sulla sifilide. Riv. d'igiene e san. pubbl., 1905.

CASAGRANDI, O. & DE LUCA, Se nei filtrati di manifestationi sifilitiche ottenuti attraverso candele Berkefeld etc. Ann. d'igiene sperim. n. ser. 1906, vol. 16.
Dies., Tentativi di profilassi e terapia antisifilitica con filtrati etc. Ibid.
CORNELIUS, R., La présence de spirochètes dans le suc des ganglions lymphatiques chez les syphilitiques. Arch. gén. de méd., 1905.
COURTELLEMONT, Soc. méd. d'Amiens, 1905.
CSIKI, M., Spir. pall. leletek luesnél. Budapesti orv. ujság., 1905.
CSILLAG. Spirillen bei Balanoposthitis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 1898, 46.
v. CUBE, Diskussion über Spirochaete pallida s. PLOEGER.
DALOUS, E., Le Spirochaete pallida de MM. Schaudinn et Hoffmann et la bactériologie de la syphilis. Journ. des mal. cutan. et syphil., 1905.
DANZIGER, F., Ub. Spir.-Bef. b. heredit. Syphilis. Diss., Leipzig, 1906.
DAVIDSOHN, C., Spirochätenfärbung mit Kresylviolett. Berl. klin. Woch., 1905.
DELBANCO s. RUSCH, Diskussion über Spirochaete pallida.
Ders., Münch. med. Woch., 1906, Nr. 24.
DETRE, L., Über den Nachweis von spezif. Syphilisantisubstanzen u. deren Antigenen bei Luetikern. Wien. klin. Woch., 1906, Nr. 21.
DOEHLE, P., Über Blutbefunde bei Syphilis, Masern und Pocken. Med. Klinik, 1905.
DONNÉ, Paris 1837, zit. nach RILLE.
DOUTRELEPONT, Über Spirochaete pallida. Sitz.-Ber. d. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. zu Bonn, 1905.
Ders., Demonstration. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 26.
DOUTRELEPONT & GROUVEN, Über den Nachweis von Spir. pallida in tertiärsyphilit. Produkten. Ebd., Nr. 23.
DREYER, Demonstration. Münch. med. Woch., 1906, 36.
DUDGEON, L. S., The stainig reactions of the Spirochaete found in syphilitic lesions. Lancet 1905.
Ders., The presence of the Spir. pall. in syphilit. lesions. Ibid., 1906.
EHRMANN, Demonstr. in d. Wiener Gesellsch. d. Ärzte. Wien. klin. Woch., 1906.
Ders., Die Phagocytose u. d. Degenerationsformen usw. Ebd.
Ders., Zur Topographie der Spir. pall. i. d. krustös werdenden Papel. Dermatol. Zeitschr., 1906, 13.
Ders., Spirochätenbefunde in syphilit. Geweben. Wiener med. Woch., 1906, 39.
Ders., Über Befunde von Spir. pall. i. d. Nerven des Präputiums bei syphilit. Initialsklerose. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 28.
EHRMANN & LIPSCHÜTZ, Spirochaete pallida bei Syphilis. Wien. klin. Woch., 1905.
DE ELIZALDE & WERNICKE, Sobre la presencia del Spiroch. pall. en las lesiones sifilit. Ref. Bull. Instit. Pasteur, 1905.
ELLIS, The relat. of spir. pall. to Syphilis. Amer. med., 1906, vol. 11.
ENTZ, B., Über d. Vorkommen d. Spir. pall. b. kongenitaler Syphilis. Arch. f. Dermat. u. Syphil., 1906, 81.
EPSTEIN, Diskussion über Spirochaete pallida, s. NEUBERGER.
ESDRA, Demonstrat. d. Spirochaete pallida i. d. Acad. med. di Roma. Il Policlinico, 1905.
EWENS, Observations on spiroch. in Syphilis. Proc. of the New-York Path. Soc., vol. 5.
EWING & HASTINGS, Observat. on spir. in Syphil. Ibid., 1905.
FANONI, A., A preliminary report upon the spirochaete of syphilis. Med. News, 1905.
FERRÉ, Recherches sur la présence du Spirochaete de Schaudinn dans les lésions superficielles de la syphilis. Compt. rend. soc. biol., 1906, t. 60.
FINGER s. RUSCH, Diskussion über Spirochaete pallida.
Ders., Die neuere ätiol. u. experim. Syphilisforschung. Wien. med. Presse, 1906.
Ders., Diskussionsbemerk. zur Syphilisimmunität. Wien. klin. Woch., 1906, 30.
FINGER, E. & K. LANDSTEINER, Untersuchungen über Syphilis an Affen. Sitz.-Ber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturw. Kl., Juni, 1905, Abt. III, Bd. 114.
Dies., Untersuchungen über Syphilis an Affen. (II. Mitteilung.) Akadem. Anzeiger, 1905 und Sitz.-Ber. d. kais. Akad. d. Wissensch. i. Wien, 1906.
FLEXNER, S., The Etiology of Syphilis. Med. News, 1905.
FLEXNER, S. & H. NOGUCHI, On the occurrence of spirochaete pallida Schaudinn in syphilis. Ibid.
FLÜGEL, K., Weitere Spirochätenbefunde bei Syphilis. Deutsche med. Woch., 1905.
FRAENKEL, C., Über das Vorkommen der Spirochaete pallida bei Syphilis. Münch. med. Woch., 1905.
FRÄNKEL, E., Demonstration im Ärztl. Verein, Hamburg 15. Mai. Ebd., 1906, Nr. 22.

Fränkel, E., Diskussionsbemerkung. Ebd., Nr. 16.
Freund, R., Über Cytorrhyctes luis Siegel. Ebd., 1905.
Friedenthal, H., Über Spirochätenbefunde bei Karzinom u. bei Syphilis. Berl. klin. Woch., 1906, 37.
Frohwein, Spirochätenbefunde im Gewebe. Med. Klinik, 1906. Nr. 17.
Frosch, Diskussionsbemerkung. Deutsche med. Woch., 1905.
Fusco, Nuov. rivist. clin. terapeut., 1906.
Galewsky s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
Galli-Valerio, B., Notes de parasitologie. Zentralbl. f. Bakt., 1906, 41.
Galli-Valerio & A. Lassueur, Sur la présence de spirochètes dans les lésions syphilitiques. Rev. méd. de la Suisse Romande, 1905.
Ganzer, Über Spirochäten im Munde. Berl. tierärztl. Woch., 1905.
Garcia, Spir. pall. Schaudinn. Rev. d. centro estud. de med. (Buenos-Aires). 1905.
Giemsa, G., Erwiderung zu vorstehenden Bemerkungen (s. C. Thesing). Deutsche med. Woch., 1905.
Ders., Bemerkungen zur Färbung der Spirochaete pallida (Schaudinn). Ebd., 1905.
Gierke, E., Das Verhältnis zwischen Spirochäten u. d. Organen kongenital syphilit. Kinder. Münch. med. Woch., 1906.
Glas, E., Spir. pall. aus Zahnfleischsklerose. Wien. klin. Woch., 1906, 2.
Ders., Demonstration. Ebd., 11.
Glass, G., Über Spirochaete pallida. Inaug.-Diss. Leipzig 1906.
Goldhorn, A rapid and certain method of staining spir. pall. Proc. of the N. Y. pathol. soc., 1905, 5.
Ders., Concern. the morphol. and reprod. of Spir. pall. etc. Journ. of exper. med., 1906, VIII.
Gordon, A., Contribution to the study of syphilitic Spirochaetas in cerebrospinal fluid. Americ. Med., 1905, vol. 10.
Greeff & Clausen, Spir. pall. b. experimentell erzeugter interstitieller Hornhautentzündung. Deutsche med. Woch., 1906, 36.
Gregoropoulos, *Περὶ τοῦ μικροβίου τῆς συφίλιδος*. *᾿Ιατρικ. πρόοδος, ἐν Σύρῳ*, 1905.
Grön, K., Den Schaudinn-Hoffmannske syfilis-protozoe (spirochaete pallida Schaudinn). Tidsskrift for den norske laegeforening, 1905.
Grouven, C. & H. Fabry, Spirochaeten bei Syphilis. Deutsche med. Woch., 1905.
Guszmann, J., Schaudinn-féle spir. pallida. Orovos. hetil. (Budapest), 1905.
Hammacher, J. F. M., Over de spirochaete pallida. Med. Weekbl., Amsterdam 1905/06.
Hamonic, Rev. d'andrologie et de gynaecol., 1903.
Haensell zit. nach Siegel (1906).
Harvey, D., A note on the staining of spirochaete pallida. Journ. Roy. Army Med. Corps, 1905, vol. 5.
Harvey, D. & L. Bousfield, Note on the spirochaete found in syphilis. Ebd.
Haslund, P., Spirochaete pallida. Nord. Zeitschr. f. Therapie, 1905.
Hastings, Observat. on Spiroch. in Syphilis. Proc. of the New-York Path. Soc., vol. 5.
Heller & Rabinowitsch, Einige Mitteil. üb. d. praktisch-diagnost. Verwertbarkeit d. Unters. auf Spir. pall. Med. Klinik, 1906, Nr. 28.
Herrman, C., A note on the spirochaete pallida. New York med. Journ., 1905.
Herxheimer, K., Zur Kenntnis der Spirochaete pallida. Münch. med. Woch., 1905.
Ders., Über die Beziehungen der Spirochaete pallida zur Syphilis. Med. Klinik, 1905.
Herxheimer, K. & H. Hübner, Über Darstellungsweise und Befund der bei Lues vorkommenden Spirochaete pallida. Deutsche med. Woch., 1905.
Herxheimer & Löser, Über Spirochaete pallida. Münch. med. Woch., 1905.
Herxheimer & Opificius, Weitere Mitteil. über d. Spir. pall. (Treponema Schaudinn). Ebd., 1906, Nr. 7.
Hoffmann, E., Weitere Mitteilungen über das Vorkommen der Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Nachtrag zu der Arbeit von F. Schaudinn und E. Hoffmann über Spirochaete pallida bei Syphilis etc. Ebd.
Ders., Über das Vorkommen von Spirochäten bei ulzerierten Karzinomen. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Über die Spirochaete pallida. Deutsche med. Woch., 1905.
Ders., Spirochaete pallida bei einem mit Blut geimpften Makaken. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Weitere Mitteilungen über Spirochaete pallida mit Demonstration. Dermat. Zeitschr., 1906.

HOFFMANN, E., Diskussion über Cytorrhyctes luis. s. W. SCHULZE.
Ders., Spirochät. bei Karzinom. Deutsche med. Woch., 1906.
Ders., Experim. Untersuchungen über d. Infektiosität d. syphilit. Blutes. Ebd., 13.
Ders., Mitteil. u. Demonstr. über experiment. Syphilis, Spiroch. pallida u. andere Spirochätenarten. Dermatol. Zeitschr., 1906, XIII u. Zentralbl. f. Bakt. (Ref.), 1906, 38.
HOFFMANN & BEER, Weitere Mitteilungen über den Nachweis der Spir. pall. im Gewebe. Ebd., Nr. 22.
HOFFMANN & HALLE, Üb. eine bessere Darstellungsart d. Spir. pall. im Ausstrich. Münch. med. Woch., 1906, Nr. 31.
HOFFMANN & V. PROWAZEK, Unters. üb. d. Balanitis- u. Mundspiroch. Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 41.
HORAND, R., Les spirochaetes de Schaudinn et Hoffmann et les formes évolutives de l'hémoprotiste de la syphilis. Lyon méd., 1905.
HÜBNER, H. W., Über den jetzigen Stand der Kenntnisse von der Spirochaete pallida. Münch. med. Woch., 1905 und Dermat. Zeitsch., 1905, Bd. 12.
HÜBSCHMANN, Spir. pall. (Schaudinn) u. Organerkrankung bei Syphil. congenita. Berl. klin. Woch., 1906, Nr. 24.
HÜGEL & HOLZHAUSER, Arch. f. Dermatol. u. Syphil., 1900, Bd. 51.
JACQUÉ, L., Le Spirochaete de la syphilis. Journ. méd. de Bruxelles, 1905.
JAQUET, Spirochaete pallida. Gaz. des hôp., 1905.
JACQUET & SEVIN, Soc. méd. hôp., Paris 1905.
JACQUET & SÉZARY, Ibid., 1905.
JANCKE, Über Cytorrhyctenbefunde. Münch. med. Woch., 1905.
JENSEN, W., Über den Befund von Spirochaete pallida (Schaudinn). Hospitalstidende, 1905.
JESIONEK, Diskussion über Spirochaete pallida, s. PLOEGER.
JOANITZESCU & GALASCHESCU, Einfl. d. Quecksilberbehandl. u. speziell d. Sublimateinspritz. auf d. Spir. pall. Schaudinn. Spitalul, 1905.
IVANOFF, Die Spir. pallida Schaudinn u. ihre Bezieh. zur Syphilis (Russisch). Izviest. Imper. Voyenno-Med. Akad. St. Petersburg, 1905.
KEYSSELITZ, Beschreibung von Spirochaeta anodontae nov. spec. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1906, 23.
KIMLA, R., Spir. pallida (Schaudinn-Hoffmann) u. ihre Bedeut. i. d. Ätiologie d. Syphilis (Czechisch). Casop. lék. Praze, 1905.
KIOLEMENOGLOU, B. & F. v. CUBE, Spirochaete pallida (Schaudinn) und Syphilis. Münch. med. Woch., 1905.
KLEBS, Arch. f. experiment. Pathol., 1879, X.
KLINGMÜLLER, Zur Diskussion über Spirochaete pallida, s. SIEBERT.
KLINGMÜLLER & BAERMANN, Ist das Syphilisvirus filtrierbar? Deutsche med. Woch., 1904.
KOLB, Diskussion über Spirochaete pallida, s. NEUBERGER.
KOLLE & HETSCH, Kap. Spirochätenkrankheiten in: die experiment. Bakteriol. u. die Infektionskrankheiten usw. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien, 1906.
KOPP, Diskussion über Spirochaete pallida, s. PLOEGER.
KOWALEWSKI, R., Primäraffekt des Augenlides und Spirochaete pallida. Deutsche med. Woch., 1905.
Ders., Diskussion über Cytorrhyctes luis, s. W. SCHULZE.
KRAUS, R., Über die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida. Wien. klin. Woch., 1905.
Ders., Über experimentelle Syphilis bei Affen. Med. Blätter, 1905.
Ders., s. RUSCH, Diskussion über Spirochaete pallida.
Ders., Studien über Immunität und ätiologische Therapie der Syphilis. Sitz.-Ber Akad. d. Wiss. Wien, Math.-naturw. Kl., 1905, Abt. III, Bd. 114.
Ders., Zur Ätiologie, Pathologie und experimentellen Therapie der Syphilis. Wien. klin. Woch., 1905.
Ders., Versuche über Immunität usw. Ebd., 1906, 21.
Ders., Demonstr. e. Macac. rhesus m. generalis. Syphilis. Münch. med. Woch., 1906, 26.
Ders., Diskuss. Bemerk. betr. Reinfektion bei Syphilis. Wien. klin Woch., 1906, 32.
KRAUS, R. & A. PRANTSCHOFF, Über das konstante Vorkommen der Spirochaete pallida im syphilitischen Gewebe bei Menschen und Affen. Ebd.
KRAUS & VOLK, Weitere Studien über Immunität bei Syphilis u. bei d. Vaccination gegen Variola. Ebd., 1906, Nr. 21.
KRAUS (Prag), Spirochätenuntersuchungen. Prager med. Woch., 1906.
KRAUSE, Zur Diskussion über Spirochaete pallida, s. SIEBERT.

Kreibich, Zur ätiologischen Therap. d. Syphilis (Kraus-Spitzer). Wien. klin. Woch., 1906.
Kren, O., Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. Naturforschervers., Meran, 1905. Leipzig, 1906, Vogel.
Krienitz, Über das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 22.
Krienitz, W., Über morpholog. Veränderungen an Spirochäten. Zentralbl. f. Bakt., 1906, 42.
Krishaber, Fournier & Barthélemy, La syphilis, 1903.
Krysztalowicz & Siedlecki, Spirochaete pallida Schaudinn bei Lues. Przegl. lekarski, 1905 (Polnisch) und Monatshefte f. prakt. Dermatol., 1905, Bd. 41.
Dies., Contribution à l'étude de la structure et du cycle évolutif de Spirochaete pallida Schaudinn. Bull. Acad. Scienc. de Cracovie, 1905.
Landsteiner, Demonstration. Wien. klin. Woch., 1905.
Ders., Diskussionsbemerk. zur Syphilisimmunität. Ebd., 1906, 30.
Landsteiner & Finger, Über Immunität bei Syphilis. Zentralbl. f. Bakt. Ref., 1906, 38.
Lane, J. E., A review of some recent work on syphilis. Practitioner, 1905.
Lassar, Über Impfvers. m. Syphil. a. anthropoid. Affen. Berl. klin. Woch., 1903.
Ders., Über eine Weiterimpfung von syphil. infiz. Schimpansen. Ebd., 1904.
Launois, P. E. & L. Laederich, Association de spirilles et de bacilles fusiformes de Vincent dans un chancre syphilitique à tendance phagedénique. Bull. et mém. soc. méd. d'hôpit. de Paris, 1905; s. Gaz. d. hôp., 1905.
Legrain, E., Le microbe de la syphilis et l'hématozoaire de Laveran. La syphilis, 1905.
Legros & Lancereaux, zit. nach Metschnikoff & Roux. Ann. Pasteur, 1903.
Lehmann, Die neueste Forschung über Infektionskrankheiten (Malaria, Trypanosomen, Spirochäten usw.) Münch. med. Woch., 1905.
Leiner, R., Demonstration von Schaudinnschen Spirochäten im Pemphigusinhalt eines hereditär-syphilitischen Kindes. Wien. klin. Woch., 1905.
Leredde, Le paras. de la syphilis (Spir. pall. de Schaudinn). Rev. prat. des malad. cut. etc., 1905.
Lesser, E., Über Spirochaete pallida. Berl. klin. Woch., 1905.
Leuriaux & Geets, Culture du treponema pall. de Schaudinn. Zentralbl. f. Bakt., 1906, 41.
Levaditi, C., Syphilis congénitale et Spirochaete pallida Schaudinn. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 58.
Ders., Sur la coloration du Spirochaete pallida Schaudinn dans les coupes. Ibid., 1905, t. 59.
Ders., L'histologie pathologique de l'Hérédo-Syphilis dans ses rapports avec le Spirochaete pallida Schaudinn. Ibid. u. Ann. Pasteur, 1906.
Ders., A propos de l'imprégnation au nitrate d'argent des spirochètes sur coupes. Compt. rend. soc. biol., 1906, t. 60.
Ders., Morphol. et culture du spiroch. refringens (Schaudinn & Hoffmann). Ibid., 61.
Ders., Transmiss. de la balano-posthite éros. circ. au chimpanzé. Rôle du spir. refring. Ibid.
Levaditi & Manouélian, Histologie pathologique des accidents syphilitiques primaires et secondaires chez l'homme dans ses rapports avec le Spirochaete pallida. Ibid., 1905, t. 59.
Dies., Histologie pathologique du chancre syphilitique du singe dans ses rapports avec le Spirochaete pallida. Ibid.
Dies., Histol. pathol. de la syphil. expérim. du singe dans ses rapports avec le spir. pall. Ibid., 1906, t. 60.
Dies., Nouvelle méthode rapide pour la coloration des spiroch. sur coupes. Ibid.
Levaditi, C. & G. Z. Petresco. Passage du Spirochaete pallida dans le liquide de vésicatoire. Presse méd., 1905.
Levaditi & P. Salmon, Localisations du spirochète dans un cas de syphilis héréditaire. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 59.
Levaditi & Sauvage, Sur un cas de syphilis héréditaire tardive, avec présence du Spirochaete pallida dans les viscères. Ibid.
Lévy-Bing, A., Des moyens de coloration du Spirochaete pallida. Bull. méd., 1905.
Ders., Action du mercure sur les spirochaetes en général et sur le pallida en particulier. Ibid.
Ders., Recherche du Spirochaete pallida dans le sang des syphilitiques. Ibid.
Lipschütz, B., Untersuchungen über die Spirochaete pallida Schaudinn. Deutsche med. Woch., 1905.

Lipschütz, P., Zur Kenntnis d. Spir. pall. i. syphilit. Gewebe. Wien. klin. Woch., 1906, 37.
Loewenthal, W., Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Die Spirochäten. Biophysik. Zentralbl., 1905.
Ders., Beitr. z. Kenntnis der Spiroch. Berl. klin. Woch., 1906.
Ders., Zur Kenntnis d. Mundspir. Med. Klinik, 1906.
Löwy, K., Beitr. zur Spirochätenfrage. Arch. f. Dermat. u. Syphil., 1906, 81.
Lühe, Spirochäten. Handb. d. Tropenkrankh. v. Mense, Leipzig, Joh. Ambr. Barth, 1906, Bd. 3.
Maclennan, A., A prelimin. note upon the cytorrh. luis (Siegel) and the Spir. pallida. Brit. med. Journ., 1906.
Ders., Spir. pall. u. ihre Variationen. Ibid., 1906.
Maragliano, Ann. dell' Istit. Maragl., 1904/05.
Maratin, Agent spécifique de la syphilis. Journ. d. accoucheurs, 1905.
Marshall, C. F., Recent research i. the bacteriol. of syphilis etc. Treatment, London 1905/06.
Martineau, zit. nach Metschnikoff & Roux (Ann. Pasteur, 1903).
Martineau & Hamonic, Bull. de l'Acad. de méd., 1882.
Marzano, G., La vaccinazione nella Sifilide. Roma (»Editrice Roma«), 1905.
Mendoza, Sobre la existencia del spirochaete pallida en la sifilis. Bolet. de istituto de sueroterap., Madrid 1905.
Ménétrier & Rubens-Duval, Bull. de la soc. méd. des hôpit., 1906.
Merk, L., Über den Cytorrhyctes luis Siegel. Wien. klin. Woch., 1905.
Ders. s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
Metschnikoff, E., La syphilis expérimentale. (Revue). Bull. Inst. Pasteur, 1905.
Ders., La syphil. expériment. Arch. génér. de méd., 1905.
Metschnikoff & Roux, Études expérimentales sur la Syphilis. Mém. I—IV. Ann. Pasteur, 1903, 1904, 1905.
Dies., Recherches microbiologiques sur la syphilis. Bull. Acad. Méd. Paris, 1905.
Mewborn, The spiroch. pallid. Journ. of cut. dis., 1905.
Milian, G., Le spirochaete découvert par Schaudinn dans la syphilis. Rev. d. hôp. de France et de l'étrang. Paris, 1905, t. 7.
Moncorvo, O espiroch. pallido na syphil. hered. Gaz. clin. (San Paolo), 1905.
Moritz, Spirochätenbefund bei schwerer Anämie und karzinomatöser Lymphangitis. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1905.
Mossé, Gaz. hebd. d. scienc. méd. de Montpellier, 1887.
Mucha & Scherber, Über den Nachweis d. Spir. pall. i. syphilit. Gewebe. Wiener klin. Woch., 1906.
Mühlens & Hartmann, Zur Kenntnis des Vaccineerregers. Zentralbl. f. Bakt., 1906, 41.
Mühlmann, M., Über Syphilisbakterien. Ref. Münch. med. Woch., 1906, 37.
Müller, H., Spirochaete pallida. (Sammelreferat.) Deutsche med. Zeit., 1905.
Müller, R. & G. Scherber, Zur Ätiologie u. Klinik d. Balanitis erosiva circin. u. Balanit. gangraen. Arch. f. Dermatol. u. Syphil., 1905, Bd. 77.
Dies., Weitere Mitteil. über Ätiol. u. Klin. usw. Wiener klin. Woch., 1906, Nr. 21.
Mulzer, P., Über das Vorkommen von Spirochäten bei syphilitischen u. anderen Krankheitsprodukten. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Sammelreferat über Spirochätenbefunde bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syph., 1906, Bd. 79.
Nattan-Larrier & Bergeron, Présence du Spir. pall. dans le sang des syphilitiques. Presse méd., 1906.
Nattan-Larrier & Brindeau, Présence du spir. pall. dans le placenta syphilit. Compt. rend. soc. biol., 1906, t. 60.
Dies., Passage du spir. pall. des tissus foetaux aux tissus maternels dans le placenta syphilit. Ibid.
Neisser, A., Über Versuche, Syphilis auf Schweine zu übertragen. Arch. f. Dermat. u. Syphil., 1903, Bd. 59.
Ders., Meine Versuche zur Übertragung der Syphilis auf Affen. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 38/39.
Ders., Was wissen wir von einer Serumtherapie bei Syphilis u. was haben wir von ihr zu erhoffen? Arch. f. Dermatol., 1898.
Neisser, A. & Baermann, Versuche zur Übertragung d. Syphilis auf Affen. Ebd., 1905.
Neisser, Baermann & Halberstädter, Versuche zur Übertragung d. Syphilis auf Affen. Ebd., 1906, Nr. 1—3.

Neisser, Siebert & Schucht, Versuche z. Übertrag. d. Syphilis auf Affen. Deutsche med. Woch., 1906, 13.

Neisser, A. & F. Veiel, Einige Syphilis-Übertragungsversuche auf Tiere. Ebd., 1904.

Neuberger, Spirochaete pallida als wahrscheinlicher Erreger der Syphilis. Ebd., 1906.

Neumann, J., Ist die Syphilis ausschließl. eine Krankh. d. menschl. Geschlechtes oder unterliegen ders. auch Tiere? Wien. med. Woch., 1883.

Neumann, R. O., Über Spirochaete pallida Schaudinn und einige andere Spirochäten. Münch. med. Woch., 1905.

Nicolas, J., Syphilis et Spirochaete pallida de Schaudinn. Lyon méd., 1905.

Nicolas, J., Favre, M. & C. André, Syphilis et spirochaete pallida de Schaudinn et Hoffmann. Ibid.

Dies., Microphotographies du Spirochaete de Schaudinn et Hoffmann. Ibid.

Nicolle, C., Recherches expériment. sur l'inoculat. de la syphilis au singe (bonnet chinois). Ann. Pasteur, 1903.

v. Niessen, Der heutige Stand der Syphiliserkenntnis. Med. Woche, 1905.

Nigris, G., Spirochaete pallida und refringens nebeneinander im Blute hereditärer Lues. Deutsche med. Woch., 1905.

Nobécourt, Levaditi & Darré, Syphilis congénitale et Spirochaete pallida Schaudinn. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 58.

Noeggerath, C. T. & R. Staehelin, Zum Nachweis der Spirochaete pallida im Blute Syphilitischer. Münch. med. Woch., 1905, Nr. 31.

Omeltschenko, Spirochäten bei Syphilis. Russk. Wratsch, 1905. (Ref. Münch. med. Woch., 1906, 14.

Oppenheim, M., Spirochaete pallida bei Syphilis. Wiener klin. Woch., 1905.

Ders. s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.

Ders., Der gegenw. Stand d. Syphilistherapie. Wien. klin. Woch., 1906, 32/35.

Oppenheim & Sachs, Spirochätenbefunde in syphilitischen und anderen Krankheitsprodukten. Wiener klin. Woch., 1905.

Dies., Eine einfache und schnelle Methode zur deutlichen Darstellung der Spirochaete pallida. Deutsche med. Woch., 1905.

Paltauf, Spirochaete pallida bei Syphilis. Wien. klin. Woch., 1905.

Paranhos, Remarques sur l'étude expériment de la Syphilis. Ref. Bull. Instit. Pasteur, 1905.

de Pascalis, G., Spir. pallida e diagnosi dell' infezione sifilitica. Policlinico, 1905.

Paschen, E., Demonstration der Spirochaete pallida. Münch. med. Woch., 1905.

Ders., Demonstration von Spirochaete pallida in Schnitten nach der Levaditischen Methode. Ebd.

Ders., Demonstration von Spirochaete pallida an Schnitten von syphilitischen Organen. Ebd., 1906.

Pasini, A., Sulla etiologia della sifilide. Parma 1905.

Ders., A proposito delle recenti osservazioni sui Protozoi nella sifilide. Giorn. ital. d. mal. ven. e della pelle, 1905.

Pereira, F. G., Spirochaete pallida de Schaudinn e Hoffmann. Inaug.-Dissert., Porto (Typ. de Porto medico), 1905.

Perrin, A prelimin. Communicat. on the life hist. of Trypanos. Balbianii. Proc. Royal Soc., 1905, 76.

Ders., Researches up. the life hist. of Tryp. Balb. (Certes). Arch. f. Protistenk., 1906, Bd. 7.

Petresco, J., Imprégnation au nitrate d'argent des Spirochaetes dans les coupes. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 59.

Ders., Les foyers de prolifération dans la syphilis et le spiroch. pall. Rev. méd., Bukarest, 1906.

Petzold, P., Über das Vorkommen der Spirochaete pallida bei Syphilis. Inaug.-Diss., Leipzig 1905.

Pfeiffer, L., Der Stand d. mikroskop. Forschung usw. Korrespondenzbl. d. allg. ärztl. Vereins v. Thüringen, 1906.

Pielicke, O., Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.

Piorkowski, Syphilisimpfung am Pferd. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 51 u. Deutsche med. Woch., 1905.

Plehn, A., Bemerkungen bei der Diskussion zum Vortrag Schaudinn-Hoffmann über Spirochaete pallida in der Berl. med. Ges. Berl. klin. Woch., 1905.

Ploeger, H., Die Spirochäten bei Syphilis. Münch. med. Woch., 1905.

Polland, R., Über Spirochätenbefunde bei einem Fall von Nosokomialgangrän in einem Ulcus cruris. Dermat. Zeitschr., 1905, Bd. 12, s. auch Wiener klin. Woch., 1905.

Pollio & Fontana, Reperto della Spirochaete di Schaudinn nell' acne sifilitica del capillizio. Gazz. degli ospedali, 1905.
Proca, G. & V. Vasilescu, Sur un procédé de coloration rapide du Spirochaete pallida. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 58.
v. Prowazek, Technik d. Spirochätenunters. Zeitschr. f. Mikroskop., 1906, 23.
Queyrat & Joltrain, Recherche du spirochaete de Schaudinn dans les chancres syphilitiques. Bull. et mém. de la soc. méd. d. hôp. de Paris, 1905.
Queyrat & Levaditi, Ibid., 1906.
Queyrat, Levaditi & Feuillée, Constatation du spiroch. de Schaudinn dans le foie et la rate d'un foetus macéré. Ann. de dermat. et de syphiligraph., 1905.
Raubitschek, H., Über einen Fund von Spirochaete pallida im kreisenden Blut. Wiener klin. Woch., 1905.
Ravaut & Ponselle, Contribut. à l'étude clin. et bactériol. des lésions encéphalo-méningées chez les nouveau-nés syphilit. Soc. méd. des hôp., 1906.
Reckzeh, Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Über protoplasm. Körperchen i. d. Lymphdr. Syphilitischer. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., 1906, II.
Reischauer, Ein weiterer Spirochätenbefund bei hereditärer Lues. Deutsche med. Woch., 1905.
Reitmann, K., Zur Färbung der Spirochaete pallida Schaudinn. Ebd.
Reuter, Demonstrat. i. d. biol. Abt. d. Ärztl. Vereins Hamburg. Münch. med. Woch., 1906, Nr. 10.
Ders., Über Spir. pall. i. d. Aortenwand bei Hellerscher Aortitis. Ebd., Nr. 16.
Ders., Neue Befunde von Spir. pall. (Schaudinn) im menschl. Körper usw. Zeitschr. f. Hyg., 1906, 54.
Richards, The diagnost. value of the spir. pall. in vener. sore. Med. Chronicle, 1906, vol. 10.
Richards, G. M. O. & L. Hunt, A note on the occurence of a spirillum in the blood of patients suffering from secondary syphilis. Lancet, 1905.
Dies., The spir. found i. syphil. lesions. Ibid., 1906.
Rille, Über Spirochätenbefunde bei Syphilis. Münch. med. Woch., 1905.
Ders., s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
Ders., Demonstration i. d. med. Gesellsch. zu Leipzig. Münch. med. Woch., 1906, Nr. 11.
Rille & Vockerodt, Weitere Spirochätenbefunde bei Syphilis. Ebd., 1905.
Risel, Diskussionsbemerkungen. Ebd., 1906, Nr. 11.
Risso, Weitere Unters. über d. antisyphilit. Serumtherapie. Verhandl. d. Naturforschervers., Meran 1905. Leipzig, 1906, Vogel.
Risso & Cipollina, Spirochaete pallida in den Lymphdrüsen bei sekundärer Syphilis. Rif. med., s. auch Deutsche med. Woch., 1905.
Dies., Unsere Resultate i. d. Serumtherapie der Syphilis. Verh. d. 5. internat. Dermatolog. Kongr. (Berlin, 1904), 1905, Aug. Hirschwald, und Arch. f. Dermatol. u. Syph., 1906, 79.
Rona, Der gangränöse, phagedän., diphtherit. Schanker d. Autoren. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1903, 67.
Róna & Pries, A spirochaete pallidáról. (Ungarisch). Orvosi hetil., 1905.
Roscher, Untersuchungen über das Vorkommen von Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Demonstration von Spirochäten in Schnittpräparaten. Ebd., 1906, Nr. 16.
Ders., Spir. pall. u. Syphilis. Med. Klinik, 1906.
Rosenberger, The spiroch. found in Syphilis. Amer. Journ. of the med. sc., 1906, vol. 131.
Rusch, P., Verhandlungen der Abt. f. Dermatologie und Syphilis der 77. Vers. d. Naturf. u. Ärzte in Meran, 25.—30. Sept. 1905. Dermat. Zeitschr., 1905, Bd. 12.
Russell, F. F., Spirochaete pallida in the lesions of syphilis. Journ. Amer. med. assoc., 1905, vol. 45.
Sabolotny, D., Spirochäten bei Syphilis. (Russisch.) Wratsch, 1905.
Ders., Arch. scienc. biol., t. 11.
Saling, Zur Kritik d. Spir. pall. Schaudinn. Zentralbl. f. Bakt., 1906, 41 u. 42.
Salmon, Sem. méd., 1904, Nr. 17 u. 24.
Ders., Compt. rend. soc. biol., 1904, t. 56.
Ders., Présence du Spirochaete pallida chez un enfant syphilitique héréditaire. Ibid., 1905, t. 58.
Ders., Contribut. du laborat. au diagnostic clin. du chancre syphilit. Arch. gén. de méd., 1905.
Schaudinn, F., Zur Kenntnis der Spirochaete pallida. Deutsche med. Woch., 1905.

Schaudinn, F., Erwiderung auf die Bemerkung von O. Bütschli. Deutsche med. Woch., 1906.
Schaudinn, F. & E. Hoffmann, Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1905, Bd. 22.
Dies., Über Spirochätenbefunde im Lymphdrüsensaft Syphilitischer. Deutsche med. Woch., 1905.
Dies., Über Spirochaete pallida bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. Berl. klin Woch., 1905.
Scherber, G., Durch Syphilisimpfung erzeugte Keratitis parenchymatosa beim Kaninchen. Wiener klin. Woch., 1906, Nr. 24.
Schlimpert, Spirochätenbefunde i. d. Organen kongenital syphilit. Neugeborener. Deutsche med. Woch., 1906.
Schneider, Über Spirochäten i. Gewebsschnitten bei Syphilis. Münch. med. Woch., 1906, 26.
Scholtz, W., Über den Spirochätennachweis bei Syphilis. Ebd., 1905.
Schor, G., Spirochaete pallida. Russk. Wratsch, 1905.
Schridde, H., Spirochätenbefunde bei einem Falle von kongenitaler Syphilis. Münch. med. Woch., 1905.
Schüller, M., Über die protozoischen Erreger der Syphilis. Deutsche Ärzte-Zeitung, 1905.
Schulze, F. E., Cytorrhyctes luis Siegel. Berl. klin. Woch., 1905.
Schulze, W., Bemerkungen bei der Diskussion zum Vortrag Schaudinn-Hoffmann über Spirochaete pallida in d. Berl. med. Ges. Ebd.
Ders., Impfungen mit Cytorrhyctes luis an Kaninchenaugen. Med. Klinik, 1905.
Ders., Cytorrhyctes luis in der mit Syphilis geimpften Kanincheniris. Deutsche med. Woch., 1906, 2.
Ders., Impfungen mit Luesmaterial an Kaninchenaugen. Klin. Monatsblätt. f. Augenheilk., 1905, 43. Jahrg., Bd. 2.
Ders., Die Silberspirochäte. Berl. klin. Woch., 1906, 37.
Ders., Impfung v. Kaninchenaugen mit Syphilis. Münch. med. Woch., 1906, 38.
Ders., Das Verhalten d. Cytorrh. luis Siegel in d. mit Syphilis geimpften Kanincheniris. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. usw., 1906, 39.
Schütz, J., Mitteil. über Spir. pall. (Schaudinn) u. Cytorrhyctes (Siegel). Münch. med. Woch., 1906, 12.
Selenew, Spirochaete pallida bei Syphilis. Russ. Journ. f. Dermatol., 1905. (Ref. Münch. med. Woch., 1906, 14.
Sellheim, Demonstration. Münch. med. Woch., 1905.
Shennan, Spir. pall. (Spiron. pall.) in syphilis. Lancet, 1906.
Siebert, Demonstration von Spirochaete pallida. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Über die Spirochaete pallida. Deutsche med. Woch., 1905.
Siegel, J., Untersuchungen über die Ätiologie der Syphilis. Anhang z. d. Abhdlg. d. Akad. d. Wiss. Berlin 1905.
Ders., Zur Ätiologie der Syphilis. Med. Klinik, 1905.
Ders., Neue Untersuchungen über die Ätiologie der Syphilis. Münch. med. Woch., 1905.
Ders., Diskussion über Cytorrhyctes luis, s. W. Schulze.
Ders., Demonstration, s. Berl. klin. Woch., 1906, 4.
Ders., Weitere Unters. üb. d. Ätiol. d. Syphilis. Münch. med. Woch., 1906.
Ders., Zur Kritik d. bisherigen Cytorrhyctesarbeiten. Zentralbl. f. Bakt., 1906, 42.
Simmonds, Über d. diagnost. Wert d. Spirochätennachweises bei Lues congenita. Ebd.
Simonelli, Experiment. Unters. über Syphilis. Gazz. d. ospedali, 1906.
Simonelli, F. & J. Bandi, Über eine rasche Färbungsmethode von Spirochaete pallida. Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 40.
Dies., Experiment. Unters. über Syphilis. Arch. f. Dermat. u. Syph., 1906, Bd. 79.
Sioli, Über die Spirochaete pall. bei Syphilis. Inaug.-Diss., Halle-Wittenberg. 1906.
Sobernheim, G. & E. Tomasczewski, Über Spirochaete pallida. Münch. med. Woch., 1905.
de Souza & F. Pereira, Über das Vorkommen von Spirochaete pallida bei akquirierter und kongenitaler Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.
Sperk, Œuvr. compl., II, Paris 1896.
Spiegel, Demonstration. Münch. med. Woch., 1906, 15.
Spitzer, L., Demonstration der Spirochaete pallida in der Wien. dermat. Ges. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1905, Bd. 77.
Ders., Über Spirochätenbefunde im syphilitischen Gewebe. Wien. klin. Woch., 1905.

Spitzer, L., s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
Ders., Zur ätiol. Therapie d. Syphilis. Wien. klin. Woch., 1905.
Ders., Ätiol. Therapie d. Syphilis. Ebd., 1906, 38.
Stiles & Pfender, The generic name of the paras. of syphil. Amer. med., 1905.
Taylor, Heredit. syphilis. New York med. Journ., 1906.
Taylor & Ballenger, Über Spir. pallid. Ref. Deutsche med. Woch., 1905.
Terzaghi, R., Tentativi di trasmissione di sifilide nelle scimmie. Policlinico, 1905.
Thalmann, Die Syphilis u. ihre Behandlung im Lichte neuerer Forschungen. Herausg. v. d. Med.-Abt. d. Kgl. sächs. Kriegsminister., Dresden 1905.
Thesing, C., Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Kritische Bemerkungen zur Spirochaete pallida bei Syphilis. Münch. med. Woch., 1905.
Ders., Ein Wort zu dem Aufsatze von Dr. Giemsa: »Bemerkungen zur Färbung der Spirochaete pallida«. Deutsche med. Woch., 1905.
Ders., Diskussion über Cytorrhyctes luis, s. W. Schulze.
Ders., Spirochaete pallida und die Syphilis. Sitz.-Ber. d. Ges. naturf. Freunde, Berlin 1905.
Ders., Spirochäte, Spironema oder Spirillum? Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 40.
Thibierge, G., La syphil. expériment. des singes etc. Gaz. des hôp., 1906.
Ders., Le Spiroch. pall. de Schaudinn, agent pathogène de la syphilis. Ibid., 1906.
Ders., Recherche du tréponème pâle dans les lésions syphilit. Ref. Sem. méd., 1906, No. 15.
Thibierge, G. & P. Ravaut, La réaction palpébrale des singes macaques à l'inoculation de produits syphilitiques. Bull. et mém. soc. méd. des hôp., 1905, t. 22.
Dies., Inoculation de produits syphil. au bord libre de la paupière chez les singes macaques. Ann. de derm. et de syphil., 1905.
Thibierge, Ravaut & Burnet, Spirochète de Schaudinn et syphilis expérimentale. Compt. rend. soc. biol., 1906, t. 60.
Thibierge, Ravaut & le Sourd, Chancre simple expérimental de la paupière chez le singe. Bull. et mém. soc. méd. d. hôp., 1905, t. 22 et Ann. de dermatol. et de syphiligr., 1905.
Dies., Soc. méd. des hôp., 1906 (6. IV.).
Thomsen & Chievitz, Spir. pall. bei angeborener Syphil. Ref. Münch. med. Woch., 1906.
Tomasczewski s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
Ders., Über d. Nachw. d. Spir. pallida bei tertiärer Syphilis. Münch. med. Woch., 1906.
Tschlenow, M., Spirochaete pallida bei Syphilis. Russk. Wratsch, 1905.
Treutlein, Demonstration von Spir. pall. Ref. Münch. med. Woch., 1906.
Ullmann, Diskussionsbemerk. zur Syphilisimmunität. Wien. klin. Woch., 1906, 30.
Umfrage üb. d. ätiol. Bed. d. Spir. pall. u. d. Cytorrh. luis f. d. Syphilis. Med. Klin., 1905, Nr. 52.
Vaccari, A., Le recenti scoperte sulla etiologia della sifilide: cytorrhyctes luis (Siegel) e Spirochaete pallida (Schaudinn). Ann. di med. nav., Roma, 1905.
de Vasconcellos, A., A violeta de dhalia e safranin. como materias corantes de spiroch. Brazil med., 1905.
Veillon, A. & J. Girard, Spirochaete pallida Schaudinn dans la roséole syphilitique. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 59.
Versé, M., Die Spirochaete pallida in ihren Beziehungen zu d. syphilit. Gewebsveränderungen. Med. Klin., 1906, Nr. 24—26.
Vockerodt, Demonstration. Münch. med. Woch., 1905.
Vogt, Demonstration. Wien. klin. Woch., 1905.
Volk, R., Spirochaete pallida bei Syphilis. Diskussion zum Vortrag Kraus über Sp. pallida. Wien. klin. Woch., 1905.
Vuillemin, P., Sur la dénomination de l'agent présumé de la syphilis. Compt. rend. Acad. sc. Paris, 1905, t. 140.
Wallich & Levaditi, Recherches sur la syphilis du placenta. Ann. de gynécol. et d'obstétrique, 1906, III et Compt. rend. soc. biol., 1906, t. 60.
Waelsch, Bemerkungen zu der Mitteilung von Professor L. Merk »Über den Cytorrhyctes luis Siegel«. Wien. klin. Woch., 1905.
Wassermann, Neisser & Bruck, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 19.
Wechselmann, Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Woch., 1905.
Ders., Experiment. Beitr. z. Kritik d. Siegelschen Syphilisübertragungsversuche auf Tiere. Deutsche med. Woch., 1906, 6.

Weichselmann, W. & W. Loewenthal, Zur Kenntnis der Spirochaete pallida. Med. Klin., 1905.
Dies., Untersuchungen über die Schaudinn-Hoffmannschen Spirochätenbefunde in syphilitischen Krankheitsprodukten. Ebd.
McWeeney, E. J., Spirochaetae in Syphilis. Brit. med. Journ., 1905.
Weichselbaum. Über die Ätiologie d. Syphilis. Wien. med. Woch., 1906.
Weitlaner, F., Noch einiges über Spirochaete pallida. Wien. klin.-therapeut. Woch., 1905.
Werther, Demonstration der Spirochaete pallida bei Syphilis. Deutsche med. Woch., 1905.
Widal & Ravaut, Soc. méd. hôp., Paris, 1905.
Wiens, Spirochätenunters. an Chinesen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906.
Winkler, Der gegenw. Stand. d. Cytorrh.-Frage. Wien. klin. Woch., 1906.
Wolters, M., Über die bei Syphilis gefundenen Spirochäten. Med. Klin., 1905.

Rekurrensspirochäte (Spir. Obermeieri)*).

In den beiden letzten Jahren ist das Studium des Rückfallfiebers dadurch in den Vordergrund des Interesses gerückt worden, daß man in Afrika diese Krankheit unerwarteterweise und in ungeahnter Ausdehnung angetroffen hat.

In Ostafrika herrscht das Rückfallfieber vermutlich schon seit langer Zeit. Man hatte es aber früher überhaupt nicht als solches erkannt und immer für Malaria gehalten. Erst als man bei systematisch durchgeführten Blutuntersuchungen zufällig auf Spirochäten stieß, wurde der Verdacht erweckt, daß man Rekurrens vor sich habe. Tatsächlich lehrten auch weitere genauere Nachforschungen und sorgfältige Beobachtung der klinischen Symptome, daß eine weitgehende Übereinstimmung mit dem europäischen Rückfallfieber vorlag, daß die vermeintlichen Malariarezidive nichts weiter als Rekurrensrückfälle waren, und daß man in solchen Fällen statt der Malariaparasiten Rekurrensspirochäten im Blute der Kranken antraf. Auch in Uganda wurden Fälle von Rekurrens beobachtet (Nabarro, Cook, Hodges & Ross), und ebendaselbst machten im Jahre 1904 Ross & Milne die Beobachtung, daß bei dem sogenannten »Zeckenfieber« (Tick fever) Spirochäten im Blute vorkommen, deren Übertragung wahrscheinlich durch den Biß von Zecken bewirkt werde. Das gleiche konnten Dutton & Todd alsdann am Kongo feststellen. Das Zeckenfieber war schon früher bekannt, ohne daß man sich von seiner Ätiologie eine richtige Vorstellung hatte bilden können. So hatte Livingstone**) 1857 wohl zuerst eine »human tick disease« in Portugiesisch-Südafrika beschrieben. Manson fertigte noch 1903 diese Krankheit mit einer kurzen Besprechung ab.

Die Forschungen R. Kochs in Ostafrika und die in der östlichen Provinz des Kongofreistaates von Dutton & Todd vorgenommenen Untersuchungen haben indessen erst völlige Klarheit gebracht. Es hat sich herausgestellt, daß das ostafrikanische Rückfallfieber und das Tick fever tatsächlich nichts weiter als eine Form der in Europa bekannten Febris recurrens sind, daß die im Blute der Kranken anzutreffende Spirochäte mit der Spir. Ober-

*) Nur die Ergebnisse der beiden letzten Jahre, im besonderen die Verhältnisse des afrikanischen Rückfallfiebers, sind in diesem Abschnitte besprochen. Vgl. sonst Bd. III u. IV dies. Handb. (Wladimiroff).

**) Mission. travels and research. i. South-Africa. J. Murray, London 1857.

meieri im wesentlichen übereinstimmt, daß durch Verimpfung des spirochätenhaltigen Blutes die Krankheit auf Affen, genau wie Rekurrens, übertragen werden kann, und daß die Infektion unter natürlichen Verhältnissen durch den Biß einer bestimmten Zeckenart (Ornithodorus moubata) zustande kommt. Dabei übernimmt diese Zecke, wie weiter gezeigt werden konnte, nicht einfach die Rolle eines Zwischenträgers, sondern dient als eigentlicher Zwischenwirt den Spirochäten zur weiteren Entwicklung.

In welchem Umfange das Rückfallfieber in Afrika verbreitet ist, läßt sich aus den Feststellungen R. KOCHS über das Vorkommen infizierter Zecken erschließen. Unter 645 Zecken, die auf den Karawanen-

Fig. 7. Spir. Obermeieri. Rekurrensblut (europ.), Mensch, Ausstrichpräp., Färbung m. Karbolfuchsin. Vergr. 1000fach.

straßen Deutsch-Ostafrikas gesammelt worden waren, fand KOCH 71 = 11 % mit Rekurrensspirochäten infiziert; an einigen Orten betrug der Prozentsatz der infizierten Zecken sogar 40—50 %. Aber auch abseits der großen Straßen und fern von jedem Karawanenverkehr wurden bei der Untersuchung der Zecken durchschnittlich 9 % infiziert gefunden, in einzelnen Fällen bis zu 40 %. Da nach allen Erfahrungen das ostafrikanische Rückfallfieber mit dem Tick fever identisch ist, so darf hiernach wohl angenommen werden, daß diese Krankheit überall an den Verkehrsstraßen in Zentralafrika verbreitet ist, ja sogar auch außerhalb der Karawanenstraßen sich weit über das ganze Land ausdehnt.

Ebenso ist das Rückfallfieber in dem nördlichen Afrika nicht unbekannt. Sowohl in Ägypten (PHILLIPS, SANDWITH), als auch in Tunis

(Nicolle & Ducloux, Lafforgue) und Algier (Soulié & Gardon) hat man Fälle von Rekurrens beobachtet.

Das afrikanische Rückfallfieber zeigt eine so weitgehende Übereinstimmung mit dem europäischen, daß es nach Kochs Ansicht nicht gerechtfertigt erscheint, wegen gewisser geringfügiger Differenzen, die sowohl hinsichtlich des Fieberverlaufes als auch nach Zahl und Form der Spirochäten zu konstatieren sind, eine neue Krankheit daraus zu machen. Höchstens könnte man von einer afrikanischen Varietät des Rekurrens sprechen. Auch Dutton & Todd betrachten afrikanisches und europäisches Rückfallfieber als die gleiche Krankheit, wogegen Novy & Knapp die auch von R. Koch beobachteten Unterschiede mit besonderem Nachdruck hervorheben und in den Vordergrund stellen. Sie betonen namentlich die morphologische Verschiedenheit beider Spirochätenarten, sowie eine Reihe von Differenzen, die sich im Tierversuche ergeben. Sie sind der Ansicht, daß mehrere ätiologisch verschiedene, wenn auch nahe verwandte Arten des Rückfallfiebers, eine »Gruppe von Rückfallfiebern«, existieren, und halten auch das von Turnbull, Walker, Powell u. a. beschriebene indische Rückfallfieber für eine eigene Varietät. Sie fanden die »Bombay-Spirochäten«, die sie untersuchen konnten, zwar den Tick fever Parasiten morphologisch äußerst nahestehend, dennoch aber von diesen, ebenso wie von der europäischen Spir. Obermeieri deutlich verschieden. Für die afrikanische Spirochäte schlagen sie den Namen »Spir. Duttoni« vor.

Die Spirochäte des afrikanischen Rückfallfiebers besitzt im großen und ganzen die Eigenschaften der Spir. Obermeieri (vgl. Kap. »Rückfallfieber«, dies. Handb., Bd. 3), nur glaubt Koch beobachtet zu haben, daß die afrikanischen Rekurrensspirochäten im allgemeinen ein wenig länger sind. Nach Dutton & Todd ist die Länge sehr wechselnd und schwankt von 13—43 μ. Im lebenden Zustand erscheinen die Spirochäten als sehr feine, ziemlich regelmäßig geformte Schrauben, welche sich beständig lebhaft um ihre eigene Achse drehen und dabei verhältnismäßig sehr geringe Fortbewegungen machen. So kann man die einzelnen Spirochäten lange Zeit an derselben Stelle des Gesichtsfeldes beobachten (R. Koch); Novy & Knapp weisen darauf hin, daß demgegenüber die von ihnen untersuchte Spirochätenart des europäischen Typus deutliche Ortsveränderung ausführt. Die Spirochäten treten oft zu zweien oder mehreren vereinigt auf und bilden gelegentlich dicht zusammengeballte Haufen. Auch die bekannte Y-Form kommt vor. Durch Aneinanderlagerung kann bei ungenügender Beobachtung das Bild einer Längsteilung vorgetäuscht werden.

Die Färbung der Spirochäten gelingt leicht nach der Giemsa-Methode, sowie nach Romanowsky, ebenso mit verdünntem Karbolfuchsin. Die Spirochäten färben sich dabei ungleichmäßig, insofern als man die Spirale an gewissen Stellen von ungefärbten Lücken unterbrochen sieht. Diese namentlich von R. Koch hervorgehobene Erscheinung ist durch Dutton & Todd, Novy & Knapp u. a. bestätigt worden und darf wohl als Ausdruck der Querteilung angesehen werden. Gewisse Unterschiede, welche die einzelnen Spirochäten nach Form der Windungen erkennen lassen (Wellman), sind offenbar als Kunstprodukte aufzufassen und durch die Art der Präparation bedingt. Bei schneller Eintrocknung des spirochätenhaltigen Blutes in sehr dünner Schicht sieht man nach der Färbung statt der regelmäßigen Spiralen peitschenartig geformte Spirochäten mit gestreckten, unregelmäßigen und viel

weiteren Windungen; werden die Spirochäten vorher abgetötet oder läßt man sie im Blute absterben, so zeigt auch das gefärbte Präparat die gleichmäßig geformten feinen Spiralen. Irgend eine Andeutung von Chromatin, Blepharoplast, Kern oder Flimmersaum hat R. Koch trotz sorgfältigster Prüfung niemals nachweisen können. Ebensowenig konnte Längsteilung beobachtet werden. Zu dem gleichen Resultat ist Zettnow gelangt. Chromatin und Entoplasma in inniger Mischung bilden nach seinen Beobachtungen bei den Spirochäten die Hauptmasse des Körpers, die von dem durch Beizung leicht nachweisbaren Ektoplasma umgeben ist.

Der Nachweis von Geißeln bei den afrikanischen Rekurrensspirochäten ist Zettnow gelungen. Die Geißeln können durch Antimonbeize bei nachfolgender Behandlung mit Äthylaminsilber gut zur Darstellung gebracht werden. Nur müssen die Spirochäten von anhaftenden Eiweißstoffen sorgfältig befreit werden. Durch Defibrinieren des Blutes, Zentrifugieren und wiederholtes gründliches Waschen der Spirochäten gelingt dies. Die Spirochäten, in dieser Weise aus Rattenblut gewonnen und sofort lebend sehr dünn ausgestrichen, lassen zahlreiche Geißeln erkennen, namentlich an den Seiten, seltener an den Polen. Die Geißeln reißen bei der Präparation oft ab, verquellen auch sehr leicht und lösen sich dann völlig auf, so daß sie gewöhnlich nur an einzelnen Stellen des Präparates und an einigen Spirochäten gut erkennbar sind. Novy & Knapp konnten zum Unterschiede hiervon bei der europäischen Rekurrensspirochäte nur eine endständige Geißel nachweisen. Besonders bemerkenswert ist die Beobachtung Zettnows, daß die Spirochäten an jedem Ende einen kleinen Anhang haben, der einer Geißel ähnlich ist, sich aber doch von den Geißeln der Bakterien dadurch unterscheidet, daß er sich ohne weiteres mit einfacher Methylenblaulösung färben läßt.

Auf Grund aller dieser Tatsachen sprechen sich R. Koch, Zettnow, Novy & Knapp, Norris, Pappenheimer & Flournoy u. a. zugunsten des bakteriellen Charakters der Rekurrensspirochäten aus.

Bei der Aufbewahrung spirochätenhaltigen Blutes bleiben die Spirochäten längere Zeit lebensfähig und virulent. Novy & Knapp fanden Rattenblut noch nach 40 Tagen infektiös. Auch sie heben hervor, wie bereits früher Karlinski, daß die Haltbarkeit wesentlich davon abhängt, zu welchem Zeitpunkt das Spirochätenblut entnommen wird. Nach Karlinski behalten Spirochäten in Menschenblut ihre Beweglichkeit sehr lange, wenn das Blut während des ersten Anfalles und am dritten und vierten Krankheitstage entnommen wird. In derartigem Blute wurden bei Aufbewahrung im hängenden Tropfen noch nach 21 Tagen bewegliche Spirochäten beobachtet; in Kapillarröhrchen hielt sich die Beweglichkeit sogar 100 Tage. Blut, das den Kranken später (am 7. Tage) entnommen wurde, ließ die darin enthaltenen Spirochäten schon nach $8^1/_2$ Stunden absterben. Offenbar sind hierbei bakterizide Stoffe des Blutes wirksam.

Bei der Dialyse gegen destilliertes Wasser erfahren die Spirochäten keine Plasmolyse. Bei Filtration durch Berkefeldfilter gehen die Spirochäten meist mit in das Filtrat über (Novy & Knapp).

Züchtungsversuche auf Blutagar und ähnlichen Substraten haben durchweg zu einem negativen Ergebnis geführt. Norris, Pappenheimer & Flournoy erhielten eine Andeutung von künstlicher Züchtung; in Zitratblut von Mensch und Ratte schien in erster und viel-

leicht auch in zweiter Generation eine Vermehrung der eingebrachten Spirochäten einzutreten, doch war eine weitere Fortzüchtung unmöglich. Ebensowenig kann die von LEVADITI beobachtete Vermehrung der afrikanischen Rekurrensspirochäten in Kollodiumsäckchen als eigentliche Spirochätenkultur betrachtet werden. LEVADITI impfte Kollodiumsäckchen, die mit Serum von Makaken (auf 70° erhitzt) gefüllt waren, mit Rekurrensblut und brachte sie alsdann in die Bauchhöhle von Kaninchen. Hier ließ sich eine üppige Vermehrung der Spirochäten beobachten; acht Passagen wurden innerhalb von 36 Tagen erhalten. Die Spirochäten bewahren nach LEVADITI hierbei deutlich ihre Spiralform, Beweglichkeit und Virulenz für Versuchstiere. Irgendwelche anderen Entwicklungsformen sind nicht zu beobachten. Bei Einbringung der Kollodiumsäckchen in die Peritonealhöhle von Ratten treten dagegen Degenerationsformen der Spirochäten auf.

Der Krankheitsverlauf des afrikanischen Rückfallfiebers ist von dem des europäischen etwas verschieden. Während bei dem letzteren der erste Anfall in der Regel 6—7 Tage dauert, dann nach einer Apyrexie von 5—6 Tagen ein kürzerer Anfall folgt, und nach drei bis vier Anfällen die Krankheit beendet ist, pflegt das afrikanische Rückfallfieber durch viel kürzere Anfälle ausgezeichnet zu sein. R. KOCH fand bei Beobachtung von 24 einzelnen Anfällen nicht einen einzigen, der länger als 3 Tage dauerte. Die folgenden beschränkten sich oft nur auf einen oder zwei Tage. Die Inkubationsdauer beträgt nach DUTTON & TODD 5—7 Tage. Die Zahl der Spirochäten ist eine geringere als bei dem europäischen Rückfallfieber. Es kommt vor, daß trotz gründlicher Untersuchung in mehreren Präparaten nicht mehr als eine einzige Spirochäte gefunden wird. Namentlich bei späteren Anfällen ist das Blut meist sehr arm an Spirochäten.

Die Krankheit pflegt günstig zu verlaufen, so daß R. KOCH unter den von ihm beobachteten Patienten keinen einzigen Todesfall gesehen hat. DUTTON & TODD geben für das Tick fever im Kongostaate an, daß die Sterblichkeit im allgemeinen zwar eine geringe sei, geschwächte Individuen aber doch nicht selten der Krankheit zum Opfer fallen. DUTTON selbst, der ebenso wie TODD von Rekurrens befallen wurde, ist der Infektion erlegen. Nach den vorliegenden Sektionsbefunden sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen wesentlich durch starke Vergrößerung der Milz charakterisiert. Auch bei künstlich infizierten Affen fand R. KOCH ganz regelmäßig eine stark vergrößerte Milz, die fast immer Infarkte enthielt und bei der mikroskopischen Untersuchung den Vorgang der Phagocytose zeigte. In einem tödlich verlaufenen Falle von europäischem Rückfallfieber konnte BERTARELLI mit Hilfe der Silbermethode (vgl. Spir. pallida) in Schnittpräparaten von Milz und Leber Spirochäten nachweisen. Die Imprägnierung gelingt etwas schwerer als bei der Syphilisspirochäte, liefert aber gleichfalls deutliche Bilder. Die Spirochäten sind nach BERTARELLI teils intrazellulär, teils extrazellulär gelagert. Neben gut erhaltenen Formen sind nicht selten auch Spirochätenfragmente im Innern der Zellen, namentlich der Milz, zu erkennen.

Unter natürlichen Verhältnissen wird das afrikanische Rückfallfieber durch eine Zeckenart, aus der Gruppe der Argassiden, Ornithodorus moubata Murray, übertragen. Diese Zecke, deren Eigenschaften und Lebensweise durch R. KOCH, dann auch durch DUTTON, TODD & NEWSTEAD genauestens studiert wurden, kommt in Zentral-

afrika überall im Lande, namentlich an den Karawanenstraßen vor und lebt ausschließlich in menschlichen Wohnungen, wie z. B. in den Hütten der Eingeborenen, unter den Schutzdächern und in den Rasthäusern. Trockener Boden ist für ihre Entwicklung erforderlich. Die Zecken sitzen den Tag über ziemlich tief versteckt in der Erde, kommen nachts hervor und saugen sich an den schlafenden Menschen voll. In der Gefangenschaft sind die Zecken sehr leicht zu halten. Am besten erfolgt die Aufbewahrung in Gläsern, die etwa bis zur Hälfte mit trockner Erde gefüllt sind. Man kann die Tiere ziemlich lange, bis zu 6 Monaten, ganz ohne Futter lassen, oder gibt ihnen gelegentlich Blut zu saugen, indem man sie auf die rasierte Bauchhaut irgend eines Tieres, z. B. eines Affen, setzt. Die jungen Zecken sind etwa stecknadelkopfgroß und erreichen, wenn sie geschlechtsreif sind, ungefähr Linsengröße. Nach der Paarung verkriecht sich das Weibchen in der Erde und legt die Eier in mehreren Haufen von je 40–50 Stück ab. Haben die Zecken Rekurrensblut gesogen, sei es unter natürlichen Verhältnissen, oder dadurch, daß man sie auf rekurrenskranke Affen gebracht hat, so lassen sich die Spirochäten in ihrem Körper bis zu 3 Tagen unverändert nachweisen. Dann nimmt ihre Zahl ab, und vom vierten Tage ab sind sie scheinbar

Fig. 8. Haufen von Rekurrensspirochäten in den infizierten Eiern von Ornithodorus moubata, nach R. Koch.

verschwunden. Nur innerhalb der Ovarien können sie alsdann nachgewiesen werden, und zwar bisweilen in recht großer Zahl, wobei sie dichte Haufen und Zöpfe bilden können. Es ist R. Koch fernerhin gelungen, den Übergang der Spirochäten in die Eier zu verfolgen, allerdings nicht bei jeder Zecke und auch nicht in jedem Ei. Es sind in einem infizierten Gelege nicht alle Eier infiziert, sondern immer nur ein gewisser Bruchteil, etwa der 4.—5. Teil. In den Eiern selbst scheint eine Vermehrung der Spirochäten stattzufinden, da sie anfänglich nur in einzelnen Exemplaren vorhanden sind und sich im weiteren Verlauf zu größeren Verbänden und Zöpfen anhäufen. Bis zum 20. Tage der Entwicklung des Embryos konnten die Spirochäten in den Eiern durch R. Koch nachgewiesen werden. Späterhin sind sie mikroskopisch nicht mehr aufzufinden, aber zweifellos noch an irgend einer Stelle vorhanden, da die jungen Zecken nach dem Verlassen des Eies vollkommen infektionstüchtig sind. Die frisch ausgekrochenen Zecken sind imstande, Affen zu infizieren und rekurrenskrank zu machen. Zum sicheren Gelingen des Versuches ist es nur nötig, eine möglichst große Zahl dieser jungen Zecken, 100 Stück und mehr, einem Affen anzusetzen. Diese wichtigen, von R. Koch und gleichzeitig auch von Dutton & Todd festgestellten Beobachtungen lassen somit

keinen Zweifel, daß der Ornithodorus moubata als echter Zwischenwirt das afrikanische Rückfallfieber von kranken auf gesunde Personen überträgt. Damit ist zugleich einer einfachen und wirksamen Prophylaxe der Weg gewiesen. Da nur diejenigen Menschen erkranken, die von den Zecken gestochen werden, die Zecken aber ihren trockenen Platz in den Hütten und Rasthäusern nicht verlassen, so ist nur nötig sich, namentlich zur Nachtzeit, etwa 20—30 m von derartigen Stellen fernzuhalten. Daß diese Vorsichtsmaßregel tatsächlich gegen Rekurrens schützt und daß Europäer, die ihre Zelte immer in gewisser Entfernung von den Eingeborenenhütten an der Karawanenstraße aufschlagen, frei von Infektion bleiben, ist durch die Koch'sche Expedition gezeigt worden.

Für das europäische Rückfallfieber ist die Existenz eines Zwischenwirtes bisher nicht nachgewiesen. Durch die Beobachtungen von Tictin und Karlinski, daß Wanzen, die Blut von Rekurrenskranken gesogen haben, längere Zeit die Spirochäten in ihrem Magen beherbergen können, ist noch nicht erwiesen, daß diese Tiere bei der Entwicklung der Spir. Obermeieri und der Übertragung der Febris recurrens nun tatsächlich eine wichtige Rolle spielen.

Die experimentelle Übertragung des afrikanischen Rückfallfiebers auf Tiere ist vielfach mit Erfolg versucht worden. Durch R. Koch, Dutton & Todd, Breinl & Kinghorn u. a. ist festgestellt, daß nicht nur Affen, sondern auch weiße Mäuse, Ratten, ja gelegentlich Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde mit Rekurrens infiziert werden können. Ähnliche Verhältnisse sind für den europäischen Rekurrens durch Norris, Pappenheimer & Flournoy, sowie Novy & Knapp ermittelt worden.

Bei Affen gelingt die Infektion sehr leicht, wenn man sie mit Rekurrensblut impft, oder indem man ihnen infizierte Zecken ansetzt. Die Krankheit ist der des Menschen ganz ähnlich und tritt nach einem Inkubationsstadium von 5—6 Tagen in Form mehrerer Anfälle auf. Auf der Höhe der Anfälle sind die Rekurrensspirochäten im Blute nachzuweisen, und zwar findet sich auch die afrikanische Spirochäte hier, im Gegensatz zu dem Verhalten bei Menschen, in außerordentlich großen Mengen vor. Die afrikanische Rekurrensinfektion verläuft bei Affen sehr schwer und führt meistens zum Tode.

Mäuse sind gleichfalls empfänglich, wenn man das spirochätenhaltige Blut in die Bauchhöhe injiziert. Es lassen sich in dieser Weise viele Passagen bei Mäusen erhalten. Die Spirochäten treten in der Regel massenhaft im Blute auf. Die mit afrikanischen Spirochäten infizierten Tiere sterben meist, wogegen die Infektion mit europäischem Rekurrens milder verläuft. Hierbei bekommen Mäuse auch Rückfälle, wie Mensch und Affe (Novy & Knapp). Die Infektion von weißen oder wilden Ratten gelingt durch subkutane oder intraperitoneale Impfung. R. Koch ist es sogar gelungen, sie durch den Biß der Zecken zu infizieren. Etwas derartiges kann sicher auch unter natürlichen Verhältnissen vorkommen, und es ist daher nach Koch's Ansicht sehr wohl denkbar, daß die Ratten ebenso wie der Mensch als Wirt für die Rekurrensspirochäten funktionieren. Die Ratten würden dann in einem ähnlichen Verhältnis zum Rekurrens stehen, wie etwa zur Pest. Die Tick fever Spirochäten bleiben 3—9 Tage nach der Impfung im Rattenblute nachweisbar (Dutton & Todd). Breinl & Kinghorn fanden, daß die afrikanischen Spirochäten Ratten nach 1—45 Tagen töten, und konnten bei den infizierten Tieren gelegentlich drei bis vier

Rückfälle bis zum Tode beobachten. Bei einer Anzahl von Ratten, ebenso bei einem Meerschweinchen stellten sie ferner fest, daß ein Übergang der Spirochäten von der Mutter auf den Fötus stattfinden kann. In der Placenta ließen sich die Spirochäten etwa in der gleichen Zahl wie im mütterlichen Herzblut nachweisen, wogegen sie im Blute der Föten nur sehr spärlich vorhanden waren. Junge Ratten, die von infizierten Müttern stammten, besaßen keinerlei Immunität, weder gegenüber der direkten Impfung, noch gegen den Biß infizierter Zecken *). NORRIS, PAPPENHEIMER & FLOURNOY, sowie NOVY & KNAPP konnten die europäischen Rekurrensspirochäten durch zahlreiche Rattenpassagen mehrere Monate hindurch fortzüchten. Sie beobachteten, daß die Spirochäten etwa 2—3 Tage nach der Impfung im Blute der Tiere erscheinen, um dann nach 1 bis 3 Tagen wieder dauernd zu verschwinden. Rückfälle wurden bei den geimpften Ratten niemals konstatiert. Die Ratten pflegen keinerlei Zeichen einer Erkrankung darzubieten.

Durch große Mengen von Spirochätenblut (afrikan. Rekurrens) konnten BREINL & KINGHORN Kaninchen in 3—10 Tagen töten, auch ein Hund zeigte nach der Impfung 3 Tage Spirochäten im Blut, ebenso ein Pony. Bei infizierten Meerschweinchen fanden sie gleichfalls vorübergehend Spirochäten. DUTTON & TODD sahen bei Übertragung von Tick fever Blut auf junge Kaninchen nach 10 Tagen zahlreiche Parasiten im Blute der geimpften Tiere auftreten. Ältere Kaninchen schienen wenig empfänglich. Ein infiziertes Meerschweinchen zeigte nur 2 Tage nach der Impfung einige Spirochäten. Bei Versuchen mit europäischem Rekurrensblut erhielten NORRIS und NOVY bei Kaninchen und Meerschweinchen meist negative bzw. ganz unsichere Resultate. Nur gelegentlich wurden 1—2 Tage nach intravenöser Impfung Spirochäten im Blute der Tiere entdeckt.

Daß das Überstehen des afrikanischen Rückfallfiebers Immunität hinterläßt, haben R. KOCH, sowie DUTTON & TODD aus epidemiologischen Beobachtungen erschlossen. Es entspricht das zugleich den Erfahrungen vieler Ärzte bei früheren europäischen Rekurrensepidemien. Die Tatsache, daß in den von KOCH und den englischen Forschern bereisten Ländern die Eingeborenen im allgemeinen gegen Rekurrensinfektion geschützt sind und ohne Schaden an zeckenreichen Plätzen sich aufhalten können, kann kaum in anderer Weise gedeutet werden, als daß eine frühzeitig erworbene Immunität vorliegt. Daß nicht etwa eine angeborene Rassenimmunität die Ursache ist, ergiebt sich aus der Beobachtung KOCHS, wonach Eingeborene, welche von der fast rekurrensfreien Küste zum ersten Male auf die infizierte Karawanenstraße kommen, genau wie Europäer von Rekurrens befallen werden. Mit größter Wahrscheinlichkeit wird ebenso wie bei der Malaria die Krankheit schon in frühester Jugend überstanden und damit den betreffenden Individuen ein Schutz für das spätere Leben gewährt. Durch die Ergebnisse des Tierexperimentes wird diese Ansicht insofern bestätigt, als Tiere, welche eine einmalige Rekurrensinfektion überstanden haben, sich späterhin als immun erweisen. So zeigten KOCH und KUDICKE, daß Affen, die eine schwere Rekurrensinfektion durchgemacht hatten, auf eine Neuinfektion nicht im geringsten mehr reagierten, während unbehandelte Kontrolltiere und solche Affen, die früher nur einen abortiven Rekurrens überstanden hatten, ohne eine Spur von Immunität

*) Vgl. ALBRECHT und SPITZ, Bd. III u. IV dies. Handb.

schwer erkrankten. Auch Ratten sind nach den Untersuchungen der amerikanischen Forscher (Norris, Novy und ihrer Mitarbeiter) nach Überstehen der Infektion gegen weitere Impfungen immun. Bei Versuchen an Affen und Ratten mit den afrikanischen Rekurrensspirochäten einerseits und den Spirochäten des europäischen Typus (Stamm von Norris und Novy) anderseits konnte Breinl beobachten, daß eine wechselseitige Immunität zwischen beiden Arten anscheinend nicht besteht. Er glaubt hierin einen Beweis für die Verschiedenheit der afrikanischen und der europäischen Spirochäte erblicken zu müssen.

Das Serum immunisierter Tiere erwirbt ausgesprochene spezifische Eigenschaften. Ratten, welche mehrfach mit spirochätenhaltigem Blut infiziert werden, liefern ein Immunserum, das bei anderen Tieren eine Spirochäteninfektion verhindert. Wird derartiges Serum zugleich mit spirochätenhaltigem Blute oder auch vorher injiziert, so treten im Blute der geimpften Tiere keine Spirochäten auf. Auch 10, 24, ja selbst 38 Stunden nach der Infektion verhindert die Injektion von Immunserum bzw. Immunblut das Auftreten der Spirochäten, falls sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht im Blute vorhanden waren. Ebenso können durch Seruminjektion die Spirochäten im Verlauf von einer Stunde völlig zum Verschwinden gebracht werden, selbst wenn vorher reiche Mengen von Spirochäten, 5—10 im Gesichtsfeld, vorhanden gewesen waren. Erforderlich ist nur ein hochwertiges, von stark immunisierten Tieren (Ratten) stammendes Serum. Die Immunisierung und Heilung gelingt bei Affen, Mäusen und Ratten. Außer immunisierender Fähigkeit besitzt das Immunserum auch bakterizide und agglutinierende Wirkung. Das Pfeiffersche Phänomen kann in vivo und in vitro demonstriert werden. In der Peritonealhöhle hochimmunisierter Ratten werden die Spirochäten fast sofort abgetötet und hierauf von Phagocyten aufgenommen. Agglutination der Spirochäten läßt sich ebenfalls in vivo und in vitro unter dem Einfluß des Immunserums konstatieren. Die bakteriziden Stoffe sind von den eigentlich immunisierenden wahrscheinlich verschieden. (Norris, Pappenheimer & Flournoy, Novy & Knapp).

Für serodiagnostische Zwecke, und zwar sowohl zur Identifizierung der Spirochäten als auch zur Erkennung der Krankheit, sind nach Novy & Knapp die bakteriziden, agglutinierenden und immunisierenden Eigenschaften des hochwertigen Rekurrensserums mit Erfolg zu verwerten.

Bei dem europäischen Rekurrensfieber des Menschen fand Karlinski, daß das Serum von Personen, die vor 5—6 Wochen typische Anfälle durchgemacht haben und in ihrem Blute keine Spirochäten mehr aufweisen, bei Mischung mit frischem Rekurrensblut anderer Patienten bakterizid auf die lebenden Spirochäten einwirkt. Die Beweglichkeit der Spirochäten wird sehr rasch aufgehoben. Diese Kraft des Serums konnte in einem späteren Stadium, und zwar 4—6 Monate nach überstandener Infektion, nicht mehr nachgewiesen werden. Ähnliche Beobachtungen machte Hödlmoser gelegentlich einer Epidemie in Bosnien und Herzegowina und suchte die von ihm als spirillolytisch und spirilloagglutinierend charakterisierte Wirkung des Serums zu diagnostischen Zwecken zu verwerten. Kontrollversuche ergaben, daß normales Menschenserum eine schädigende Wirkung auf Rekurrensspirochäten nicht ausübt.

Über serotherapeutische Behandlung des Rückfallfiebers berichtet

Gabritschewsky. Er benutzte das durch Immunisierung eines Maulesels gewonnene Serum, das die Spirochäten bei Zimmertemperatur im Verlaufe von 2 Stunden abtötete. Die Patienten wurden mit Serummengen von 40—60 ccm behandelt; Zahl, Dauer und Schwere der Anfälle schienen günstig beeinflußt zu werden. Bei einigen Patienten versuchte Gabritschewsky ferner durch aktive Immunisierung nach dem ersten Anfall den weiteren Verlauf abzuschwächen, indem er ihnen das während des ersten Anfalles entnommene spirochätenhaltige Blut (5—20 ccm), defibriniert und 1/2 Stunde auf 58° erhitzt, in gewissen Zwischenräumen injizierte. Die Ergebnisse waren unsicher.

Literatur.

Bertarelli, Über d. Färbung u. d. Gegenwart d. Spirochäte Obermeyers in d. Organschnitten der an Rückfallfieber verstorbenen Individuen. Zentralbl. f. Bakt., 1906, 41.

Billet, Un cas de typh. récurr. à Constantine. Arch. méd. et pharm. milit., 1902.

Breinl, A., On the specif. nature of the spiroch. of the Afric. Tick Fever. Lancet, 1906.

Breinl & Kinghorn, Observat. on the animal reactions of the spiroch. of the Afric. Tick Fever. Lancet 1906.

Dies., The passage of Spir. Duttoni from mother to foetus. Ibid.

Browse, G., A case showing spirilla in blood simulating malarial fever. Brit. med. Journ., 1905.

Carlisle, Two cases of relaps. fev. with notes etc. Journ. of infect. dis., 1906, vol. 3.

Christophers, Anat. u. Histol. d. Zecken. Scientif. Mem. of the Government of India. Calcutta, 1906.

Christy, O., Moubata and Tick fever in man. Brit med. Journ., 1903.

Cook, Relaps. fev. i. Uganda. Journ. trop. med., 1904.

Cropper, J., Spirillum fever in Palestine. Brit. med. Journ., 1905.

Dönitz, W., Die Zecken unserer Haustiere als Krankheitsüberträger. Verhandl. d. deutschen Kolonialkongr. (1906), Berlin, 1906, D. Reimer.

Dutton, Diskussion. Münch. med. Woch., 1905.

Dutton, J. E. & J. L. Todd, The nature of human Tick-fever in the eastern part of the Congo Free State. Thomps. Yates and Johnston Labor. Report, 1905, vol. 6, 2.

Friant, H. & P. Cornet, Quelques cas de fièvre récurrente dans le département de Constantine. Arch. de méd. et pharm. mil., 1904, t. 44.

Gabritschewsky, G., Zur spezifischen Therapie der Febris recurrens. Zeitschr. f. klin Med., 1905, Bd. 56.

Graham, Relaps. fev. i. Sumatra. Journ. trop. med., 1901.

Hill, L., Spirilla fever in South China: short notes of a case. Journ. trop. med., 1905.

Hodges, A. D. P. & P. H. Ross, Notes on cases of Spirillum fever in Uganda. Ibid., 1904.

Hödlmoser, Die Serumdiagnostik des Typhus recurrens. Wien. med. Woch., 1904.

Ders., Die Serodiagnose des Rückfalltyphus. Zeitschr. f. Heilk., 1905.

Karlinski, Zur Ätiol. d. Recurr.-Typhus. Zentralbl. f. Bakt., 1902, 31.

Ders., Zur Therapie des Rückfallfiebers. Wiener klin. Woch., 1903.

Ders., Zur Therapie des Rückfallfiebers. Heilkunde, 1905.

Koch, R., Vorl. Mitteil. üb. d. Ergebn. einer Forschungsreise nach Ostafrika. Deutsche med. Woch., 1905.

Ders., Über afrikanischen Rekurrens. Berl. klin. Woch., 1906.

Lafforgue, De l'exist. de la spirill. humaine (typh. recurr.) en Tunisie. Compt. rend. soc. biol., 1903.

Ders., A propos du typhus récurrent en Tunisie. Ibid., 1905, 58.

Levaditi, Cult. du spirille de la fièvre récurr. afric. de l'homme (Tick fever). Compt. rend. de l'Acad., 1906, 142.

Manson, Tropic. diseases. Cassell & Co., London 1903.

Ders., Recurr. fever of Gibraltar. Brit. med. Journ., 1904.

Massey, A. Y., Spirillosis in Portuguese Westafrika. Journ. trop. Med., 1905.

Nabarro, Spirill. fever i. Uganda. Brit. med. Journ., 1905.

Newstead, R., On the external anatomy of Ornithodoros Moubata (Murray). Thomps. Yates and Johnston Labor. Rep., 1905, vol. 6, 2.
Nicolle & Ducloux, Note sur le typh. récurr. en Tunisie. Compt. rend. soc. biol., 1905, 58.
Norris, A case of spiroch. infect. in man. Proc. of the N. Y. path. soc., 1905.
Norris, Pappenheimer & Flournoy, Communicat. prélim. sur une infection à spirochètes de rats blancs et observation sur la multiplication des spirochètes en milieu liquide. Ref. Bull. Inst. Pasteur, 1906, No. 6.
Dies., Study of a spir. obtained from a case of relaps. fev. etc. Journ. of infect. dis., 1906, vol. 3.
Novy & Knapp, Spirochaete Obermeieri (Prelim. note). Journ. of Americ. med. Associat., 1906.
Dies., Studies on spirill. Obermeieri and related organisms. Journ. of infect. diseas., 1906, vol. 3.
Phillips, 5 cases of relaps. fev. observed i. Cairo. St. Barth. Hosp. Journ., 1905.
Polverini, G., Note sul Tifo Ricorrente. Riv. crit. di Clinica Med., 1905.
Powell, Note on spir. fever i. Bombay. Brit. med. Journ., 1904.
Römer, R., Vier gevallen von febr. recurr. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indie, 1904.
Ross, R., Mode of infection in human Tick-fever. Brit. med. Journ., 1905.
Ders., Tick fever. Journ. of trop. med., 1906, vol. 9.
Ross, P. H. & A. D. Milne, Tick fever. Brit. med. Journ., 1904.
Sambon, Diskussionsbemerkungen. Münch. med. Woch., 1905.
Sandwith, Relaps. fever i. Egypt. Practitioner, London, 1904, May.
Soulié, H. & J. Gardon, Fièvre récurr. et paludisme observés chez un Européen à l'hôp. civil d'Alger. Bull. méd. de l'Algerie, 1905.
Stephens, Transmiss. of parasit. diseases by insects. St. Barth. Hosp. Journ., London 1905.
Stephens, J. W. W., A note on the structure of spiroch. Duttoni. Lancet, 1906.
Stith, R. M., Tick fever, with report of case. Northwest med. scattle, 1905.
Tictin, Zur Lehre vom Rückfalltyphus. Zentralbl. f. Bakt., 1897, 21.
Turnbull, W. B., Spirillum fever in India. Indian med. Gaz., 1905.
United States Pub. Health and Marine Hosp. Repts., 1905.
Walker, E. A., Spirillum fever in India. Indian med. Gaz., 1905.
Wellman, F. C., Case of relapsing fever, with remarks on its occurence in the tropics and its relation to »Tick fever«. Journ. trop. Med., auch Amer. med., 1905.
Yersin, Note sur un cas de fièvre récurr. observ. en Indo-Chine. Compt. rend. soc. biol., 1906, 60.
Zettnow, Färbung und Teilung bei Spirochäten. (Mit Nachtrag.) Zeitschr. f. Hyg., 1906, 52.
Ders., Geißeln bei Hühner- u. Rekurrensspir. Deutsche med. Woch., 1906.

Hühnerspirochäte (Spirochaete gallinarum)*).

Marchoux & Salimbeni haben im Jahre 1903 in Brasilien als Erreger einer seuchenartigen Erkrankung der Hühner eine Spirochäte entdeckt, die im Blute der Tiere in großen Mengen anzutreffen ist. Diese Hühnerspirochäte steht der von Sacharoff gefundenen Gänsespirochäte außerordentlich nahe und unterscheidet sich von dieser letzteren wesentlich durch ihre spezifisch-pathogenen Eigenschaften. Nach Sacharoff, Gabritschewky und Cantacuzène lassen sich Gänsespirochäten sehr schwer auf Hühner übertragen; nur junge Küken sind verhältnismäßig leicht zu infizieren. Mit dem Studium der brasilianischen Hühnerspirillose, und im besonderen ihres Erregers, haben sich Marchoux & Salimbeni, Levaditi, Borrel, Zettnow und v. Prowazek sehr eingehend beschäftigt.

Die Hühnerspirochäte zeigt im lebenden Zustand die charakteristischen Rotations-, Bohr- und ruckweisen Knick- und Beugebe-

*) Vgl. hierzu auch Wladimiroff, Hühnerspirochäte, dies Handb., Bd. IV, 2.

wegungen. Daneben scheinen, ähnlich wie dies KRYSZTALOWICZ & SIEDLECKI für Spir. pallida angeben, auch eigenartige Kontraktionsbewegungen vorzukommen, derart, daß die Spirochäte sich zu einem fast windungslosen Faden ausstreckt, um kurz darauf zu einer Spirale mit engen Windungen wieder zusammenzuschnurren. Gegen die Krisis hat v. PROWAZEK außerdem Formen beobachtet, die er als Ruhestadien der Spirochäten beschreibt, und die dadurch charakterisiert sind, daß die Spirochäte sich gleichsam zu einer länglichen Docke aufwindet, aus der »abwechselnd bald dieses, bald jenes Ende zum Vorschein kommt, rasch das ganze Gebilde auseinander wickelt, um das Spiel am anderen Ende wieder zu beginnen«. Zahl und Weite der Windungen sind sehr wechselnd; neben langen Individuen von neun bis zwölf Windungen sind kürzere, mitunter einfache **S**-förmige Spirochäten zu be-

Fig. 9. Hühnerspirochäten. Hühnerblut, Ausstrichpräp., Färbung m. verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. etwa 1000fach.

obachten. Die Färbung gelingt gut mit Giemsalösung und mit verdünntem Karbolfuchsin. Neben Chromatinkörnelungen beschreibt v. PROWAZEK eine am besten durch Quellung mit Aq. dest. und LÖFFLERS Geißelfärbung darzustellende undulierende Membran, geißelartigen Periplastfortsatz, sowie Längsteilung, wogegen andere Forscher, wie BORREL, LAVERAN und ZETTNOW niemals etwas ähnliches beobachten konnten. Nach ihren Feststellungen kommen nur Querteilungen vor. Auch entspricht der Geißelapparat, ähnlich wie der der Rekurrensspirochäte, ganz der Form von Spirillengeißeln. Die Darstellung von Geißeln gelang BORREL in der Weise, daß er das Blut defibrinierte und zentrifugierte und hierauf die in der oberen Schicht befindlichen Spirochäten durch mehrfaches Waschen und Zentrifugieren von den anhaftenden Serumspuren nach Möglichkeit befreite. Durch Ausstreichen in dünner Schicht, Beizen mit Eisentannat und Färben mit

Ziehlschem Karbolfuchsin wurden schöne Präparate erzielt. Lange, zahlreiche Geißeln am ganzen Körper, besonders an einem Pole, zeichnen die Spirochäten aus; der andere Pol trägt gewöhnlich keine Geißeln. Bei Anhäufung zu Rosetten hängen die Spirochäten mit den Geißelpolen zusammen. Zettnow hat diese Beobachtungen bestätigt und in der gleichen Weise, wie bei Rekurrensspirochäten, auch bei Hühnerspirochäten Geißeln dargestellt.

Außerhalb des Körpers gehen die Spirochäten verhältnismäßig rasch zugrunde. Bei Aufbewahrung spirochätenhaltigen Blutes im Reagenzglase ist die Lebensfähigkeit und Virulenz der Spirochäten in der Regel nach wenigen Tagen erloschen. Etwas besser gelingt die Konservierung bei Einschmelzen des defibrinierten und mit Kochsalz vermischten Blutes in Glasröhrchen. Spirochätenblut aus den ersten Tagen der Erkrankung ist länger haltbar als das Blut aus späteren Stadien. Durch Glyzerinzusatz (40%) werden die Spirochäten nach 12 Stunden abgetötet (v. Prowazek). Eine längere Lebensdauer und sogar Anreicherung der Hühnerspirochäten in vitro wollen Borrel & Burnet beobachtet haben, wenn sie das frisch entnommene spirochätenhaltige Blut infizierter Hühner unter Eiskühlung auffingen oder aber defibrinierten bzw. mit Nat. citr. versetzten. In dem Plasma oder Serum des so behandelten Blutes trat nach 1—2 Tagen eine deutliche wolkige Trübung auf, bedingt durch eine Vermehrung der Spirochäten. Levaditi konnte, ähnlich wie Rekurrensspirochäten, auch Hühnerspirochäten in Kollodiumsäckchen zur Vermehrung bringen, die mit Zuckeragar oder besser mit Hühnerserum (erhitzt auf 72°) gefüllt und in die Bauchhöhle von Kaninchen gebracht wurden. Neun Passagen wurden von ihm in 41 Tagen erzielt. Die Spirochäten gelangten hierbei zu üppiger Entwicklung unter Bewahrung ihrer Form und Virulenz.

Bei der Spontaninfektion der Hühner erkranken nach den Beobachtungen von Marchoux & Salimbeni die Tiere mit starkem Durchfall, verminderter Freßlust, Somnolenz usw. und gehen gewöhnlich innerhalb weniger Tage zugrunde. Der Sektionsbefund ist wesentlich durch starke Vergrößerung der Milz charakterisiert. Die Krankheit wird unter natürlichen Verhältnissen durch eine Argasart (Argas miniatus) übertragen, die regelmäßig in dem Holz der Hühnerställe vorkommt. Die Spirochäten erscheinen im Blute der durch Zecken infizierten Hühner nach 4—6 Tagen. Marchoux & Salimbeni fanden, daß Argaszecken, die einem kranken Huhn angesetzt worden waren, noch 5 Monate später durch ihren Biß gesunde Hühner zu infizieren vermochten. In dem Magen von Zecken, die infiziertes Blut gesogen haben, gehen die Spirochäten, wie Borrel & Marchoux feststellten, größtenteils sehr bald zugrunde, doch bleiben einige gut erhaltene und bewegliche Exemplare selbst nach 2—3 Tagen sichtbar. Werden die Zecken bei 35° gehalten, so kommt es nunmehr am 4. bis 5. Tage zu einer Vermehrung und Verbreitung der Spirochäten durch den ganzen Körper; man findet sie in reicher Zahl in der Gewebsflüssigkeit, namentlich auch in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen. Die Zecken bleiben dabei lange Zeit am Leben. Hält man die Zecken bei niedriger Temperatur (15—20°), so ist eine Vermehrung der vom Magen aufgenommenen Spirochäten nicht zu beobachten; die Zecken vermögen auch in diesem Falle gesunde Hühner nicht zu infizieren, erlangen diese Eigenschaft aber, sobald man sie auf 35° erwärmt. Selbst nach 3 Monaten konnten infizierte Argaszecken, die bei 15—18° niemals

Hühner infiziert hatten, durch Aufbewahrung bei 35° infektionstüchtig gemacht werden. Bei trockener Luft und im Dunkeln sind die Zecken leicht 1 Jahr und länger auf Holzstückchen zu konservieren.

Durch Verimpfung spirochätenhaltigen Blutes ist es möglich, die Krankheit bei Hühnern künstlich hervorzurufen; die Infektion gelingt durch subkutane, intramuskuläre oder intraperitoneale Injektion, auch Verfütterung spirochätenhaltigen Materials führt zum Ziel. Die Krankheit kann ferner auf Gänse, Enten, Perlhühner, Turteltauben und Sperlinge übertragen werden. Tauben konnten MARCHOUX & SALIMBENI zwar nicht durch direkte Infektion, wohl aber durch infizierte Zecken krank machen. Zwei Affen erwiesen sich als immun. Kaninchen und Meerschweinchen verhalten sich bei gewöhnlicher Art der Impfung refraktär, doch zeigte LEVADITI, daß es möglich ist, bei Kaninchen durch intraperitoneale Injektion sehr großer Mengen spirochätenreichen Blutes (10—20 ccm) eine allgemeine Spirillose hervorzurufen. Die Spirochäten erscheinen 12—14 Stunden nach der Impfung im Blute, wo sie etwa 48 Stunden nachweisbar bleiben. Eine weitere Übertragung auf Kaninchen gelingt nur bei ganz jungen, noch saugenden Tieren (LEVADITI & LANGE).

Injiziert man einem Huhn 1—2 ccm Spirochätenblut, so treten die ersten Parasiten nach etwa 2 Tagen im Blute auf, um am 4.—5. Tage den Höhepunkt ihrer Vermehrung zu erreichen und nach durchschnittlich 8—9 Tagen wieder aus dem Blute zu verschwinden. Die Tiere können dabei genesen, wie überhaupt die Krankheitserscheinungen, im Gegensatz zur Spontaninfektion, verhältnismäßig geringfügige zu sein pflegen. Nicht selten gehen die infizierten Tiere auch unter fortschreitender Kachexie erst nach 10—14 Tagen zugrunde, nachdem das Blut längst spirochätenfrei geworden. Die Spirochäten sind anfänglich nur in spärlichen und isolierten Exemplaren im Blute anzutreffen und treten in späteren Stadien gewöhnlich in größeren, oft zopfartig verflochtenen Verbänden und rosettenartigen Haufen auf. Unter Umständen ist ihre Zahl eine ganz außerordentliche, so daß das Blut durch Spirochätenmassen geradezu überschwemmt erscheint. Auch solche Tiere kommen vielfach noch mit dem Leben davon. Die Spirochäten liegen stets frei zwischen den Blutkörperchen. Im Reagenzglasversuch, bei Zusatz von stark verdünntem, inaktiviertem Serum zu gewaschenem und zentrifugiertem Spirochätenmaterial konnte v. PROWAZEK eine Einwanderung der Spirochäten in die roten Blutkörperchen beobachten.

Der Untergang der Spirochäten erfolgt teils unter dem Einfluß antibakterieller Serumwirkung, teils auf dem Wege der Phagocytose. Bei Tieren, die der Infektion erliegen, sind in der Regel Spirochäten im Blute nicht mehr nachzuweisen. An Schnittpräparaten haben LEVADITI & MANOUÉLIAN unter Anwendung der Pyridinmethode (vgl. Kap. Syphilisspirochäte) das Verhalten der Spirochäten während der einzelnen Stadien der Infektion genauer verfolgt. Hierbei zeigte sich, daß die Spirochäten schon frühzeitig in den verschiedensten Organen in mehr oder minder reicher Menge anzutreffen sind, und zwar nicht nur in Milz und Leber, die in der Regel pathologische Veränderungen aufweisen, sondern auch in Nieren, Lungen, Knochenmark, Nebennieren, Ovarium und Testikeln. Sie sind frei im Lumen der Blutgefäße vorhanden und finden sich lediglich in Milz und Leber innerhalb des eigentlichen Parenchyms. Die Spirochäten erscheinen mitunter in kleineren, agglutinierten Verbänden, doch ist eine so starke Haufen- und Rosettenbildung, wie

man sie in dem gleichen Stadium bei Ausstrichpräparaten vom Blute der lebenden Tiere beobachtet, niemals wahrzunehmen. Diese hochgradige Agglomeration wird von Levaditi & Manouélian dementsprechend für eine erst außerhalb des Körpers sich einstellende Erscheinung gehalten. Schon zu einem Zeitpunkte, in dem das zirkulierende Blut noch keine Parasiten enthält (z. B. Beginn des zweiten Tages), kann man sich an Schnittpräparaten der getöteten Tiere überzeugen, daß die Gefäße der Leber und namentlich des Knochenmarkes und des Ovariums erhebliche Mengen von Spirochäten einschließen. Sogar das Leberparenchym kann alsdann schon Spirochäten enthalten. Die Vermehrung der Spirochäten dürfte somit nicht allein im strömenden Blute, sondern vor allen Dingen auch innerhalb der verschiedenen Organe, namentlich der drei zuletzt genannten, erfolgen. Gegen das Ende der Infektion läßt sich nach Levaditi in Leber und Milz starke Phagocytose beobachten, worauf von ihm im wesentlichen das Verschwinden der Spirochäten zurückgeführt wird. Ebenso stellte v. Prowazek in Schnitten von Milz und Knochenmark infizierter Hühner am 6.—7. Tage phagocytäre Vorgänge fest. In zwei Fällen konnten Levaditi & Manouélian auch in den Ovula (2—3 mm Durchmesser) bei infizierten Hühnern Spirochäten in ziemlich großer Zahl nachweisen.

Hühner erwerben nach Überstehen der Infektion Immunität. Eine Immunisierung läßt sich auch herbeiführen, wenn man Spirochätenblut, das 5—10 Minuten auf 55° erhitzt oder 2—4 Tage lang bei Zimmertemperatur konserviert wird, zur Vorbehandlung benutzt. Das Serum immunisierter Tiere wirkt immunisierend und vermag Hühnerspirochäten zu agglutinieren und immobilisieren (Marchoux & Salimbeni). Nach Levaditi tritt auch im Körper der wenig empfänglichen Kaninchen nach Injektion von Spirochätenblut Antikörperbildung ein. Als Bildungsstätte dieser Stoffe konnten von ihm Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen nachgewiesen werden. Ein Übergang der Antikörper (»Immobilisine«) in die Blutbahn erfolgt indessen erst zu einer Zeit, in der die Spirochäten bereits wieder verschwunden sind, so daß deren Untergang wesentlich durch Phagocytose veranlaßt sein dürfte (Levaditi & Lange).

Literatur.

Borrel, Cils et division transversale chez le Spirille de la poule. (Avec remarques de Laveran.) Compt. rend. soc. biol., 1906, 60.

Borrel & Burnet, Développement initial »in vitro« du spirille de la poule. Ibid.

Borrel & Marchoux, Argas et spirilles. Ibid., 1905, 58.

Levaditi, Contribut. à l'étude de la spirillose des poules. Ann. Pasteur, 1904.

Ders., Les anticorps contre les spir. de la septic. des poules. Ibid.

Ders., Culture du Spir. gallinar. Compt. rend. soc. biol., 1906, 60.

Levaditi & F. Lange, La spirillose du lapin. Mécanisme de la crise. Ibid., 1905, 58.

Levaditi & Manouélian, Nouv. rech. sur la spirillose des poules. Ann. Pasteur, 1906.

Marchoux & Salimbeni, La spirillose des poules. Ibid., 1903.

v. Prowazek, Morpholog. u. entwicklungsgeschichtliche Unters. über Hühnerspirochäten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1906, 23.

Andere pathogene Spirochäten.

Bei **Framboesia tropica (Yaws, Parangi)** hat Castellani (1905) eine äußerst zarte, nur schwer erkennbare Spirochäte gefunden, die morphologisch von der Spir. pallida kaum zu unterscheiden ist und von ihm als Spir. pertenuis s. pallidula bezeichnet wurde.

Unter 14 Fällen typischer Framboesia gelang elfmal der Nachweis dieser Spirochäte. Sie findet sich in geschlossenen, gelegentlich aber auch in ulzerierten Frambösiapapeln, zeigt im hängenden Tropfen typische Spirochätenbewegung und läßt sich durch Färbung nach Leishman, Romanowsky oder Giemsa in Ausstrichpräparaten gut zur

Fig. 10. Spirochäten bei Framboesia tropica, nach Castellani.

Darstellung bringen; sie nimmt dann eine schwach rötliche Farbe an. Die Länge der Spirochäte beträgt bei größeren Exemplaren 14—20 μ und mehr, bei kürzeren Formen 7—10 μ. Die Enden sind zugespitzt, die Zahl der Windungen schwankt; sie sind jedoch meist ziemlich zahlreich, regelmäßig und von geringer Ausdehnung. In einzelnen Exemplaren glaubt Castellani dann und wann Chromatinkörnchen gesehen zu haben. In seltenen Fällen wurden von ihm neben den Spirochäten ovale und rundliche Körper, 5—8 μ lang, beobachtet, die sich nach Leishman leicht lila oder blau färben und Chromatin enthalten. Castellani glaubt, daß hier möglicherweise eine Entwicklungsform der Spirochäten vorliegt. Die Spirochätenbefunde Castellanis sind durch van den Borne bestätigt worden. Dieser untersuchte im ganzen 16 Papeln bei Framboesia tropica, sowohl im frischen wie im

gefärbten Präparat, und konnte in allen jungen Papeln regelmäßig die Spir. pallidula nachweisen. Er glaubt Längsteilung der Spirochäten beobachtet zu haben.

In den offenen Ulzerationen kommen nach CASTELLANI außerdem zahlreiche Bakterien vor, darunter auch verschiedene Spirochätenarten, deren eine morphologisch mit der Spir. refringens identisch zu sein scheint. WELLMAN hat im Geschabe von drei Papeln in einem typischen Falle von YAWS Spirochäten gefunden, die er nach ihrem Aussehen mit der Spir. Obermeieri vergleicht.

CASTELLANI nimmt an, daß, wenn die von ihm entdeckte Spir. pertenuis eine Rolle in der Ätiologie der Framboesia tropica spielt, sie biologisch verschieden von der Spir. pallida sein muß, da er Frambösia und Syphilis bestimmt für verschiedene Krankheiten hält. In letzterer Hinsicht haben die neueren Experimente von NEISSER, BAERMANN & HALBERSTÄDTER seine Ansicht bestätigt. Sie konnten zeigen, daß die Frambösia wie die Syphilis vom Menschen auf Affen übertragbar ist und von Tier zu Tier weiter fortgepflanzt werden kann, daß aber die Infektion auch bei solchen Tieren gelingt, die mit Syphilis behaftet sind. Eine wechselseitige Immunität besteht somit nicht. Auch sie folgern hieraus die ätiologische Verschiedenheit beider Infektionskrankheiten.

Die Rolle, welche die bei **Plaut-Vincentscher Angina** (vgl. BABES, Spindelförmige Bazillen, I. Ergänzungsbd. d. Handb.) neben den fusiformen Bazillen vorkommenden Spirochäten spielen, ist noch nicht völlig geklärt. VESZPRÉMI gibt an, in Bouillon, die mit Kaninchenserum oder Liq. pericard. versetzt war, die Spirochäten zusammen mit fadenförmigen Bakterien gezüchtet zu haben. Auch WEAVER & TUNNICLIFF wollen in Bouillon mit pleuritischem Exsudat mehrmals eine Vermehrung der Spirochäten in Mischkulturen gefunden und in einem Falle auch eine erfolgreiche Weiterimpfung erzielt haben. R. TUNNICLIFF glaubt neuerdings beobachtet zu haben, daß die »Spirillen« sich aus älteren Kulturen der fusiformen Bazillen entwickeln, und identifiziert daher beide Arten. Die Spirochäten sollen nur ein Entwicklungsstadium der fusiformen Bazillen darstellen. Eine Züchtung der Spirochäten auf festen Substraten und in Reinkulturen, die sich weiterhin verimpfen lassen, ist erst MÜHLENS geglückt. Bei Kultivierung des Ausgangsmateriales in Serum-Agarröhrchen in hoher Schicht lassen sich, wie MÜHLENS fand, gewöhnlich nach zehntägigem Aufenthalt im Brutschrank die ersten Spirochätenkolonien beobachten. In der Regel sind sie zunächst noch mit anderen Bakterien vermischt, wie die mikroskopische Untersuchung lehrt, und können dann erst nach wiederholter Umzüchtung verhältnismäßig schwer von fremdartigen Keimen befreit werden. Auch in anaerob gezüchteten Serum-Bouillonkulturen gelangen die Spirochäten zu üppigem Wachstum. Die Kolonien auf festem Substrat sind außerordentlich fein, ähnlich denen von Schweinerotlauf. In der Bouillonkultur bilden die Spirochäten einen bröckeligen, schmutzigen Niederschlag, wobei die Bouillon selbst klar bleibt. Eine aktive Beweglichkeit der gezüchteten Spirochäten konnte MÜHLENS bisher nicht feststellen. Ihre Beobachtung im hängenden Tropfen ist wegen der Feinheit des Objektes schwierig. Sie bilden häufig vielfach verschlungene Knäuel und sind nach GIEMSA (eine Stunde) gut zu färben. Neben den Spirochäten gelangen auch die fusiformen Bazillen, entsprechend den Angaben von ELLERMANN, in dem Serumagar zur Ent-

wicklung. Ein Übergang von Fusiformiskolonien in Spirochäten ist jedoch von MÜHLENS niemals beobachtet worden. Er spricht sich daher entschieden gegen die Annahme TUNNICLIFFS aus, daß die Spirochäten ein Entwicklungsstadium der fusiformen Bazillen darstellen, betrachtet sie vielmehr als besondere Art und identifiziert sie mit den Zahnspirochäten.

Eine pathogene Wirkung der Zahnspirochäten konnte MÜHLENS nicht feststellen. Intraperitoneale und subkutane Impfung von Kaninchen, Mäusen und Meerschweinchen verlief ergebnislos. VESZPRÉMI will mit Mischkulturen von fusiformen Bazillen und Spirochäten durch subkutane oder intramuskuläre Impfung bei Kaninchen gangränöse Abszesse erhalten haben; die Tiere gingen unter starker Abmagerung zugrunde. MILLER glaubt auf Grund einer gelegentlichen Beobachtung der Spir. dentium eitererregende Eigenschaften zuschreiben zu dürfen. Er fand in der Pulpa eines kariösen Zahnes in einem kleinen Abszeß neben vereinzelten Stäbchen und Kokken eine massenhafte Ansammlung der Zahnspirochäten. FELDMANN sah sie gleichfalls neben fusiformen Bazillen in großen Mengen bei eitrigen Prozessen. Nach ZETTNOW sind freilich unter den »Zahnspirochäten« ungefähr fünf verschiedene Spirochätenarten zu unterscheiden.

Bei einer Reihe von **Dysenteriefällen** fand LE DANTEC im Darme der erkrankten Personen eine Spirochätenart fast in Reinkultur. Diese Darmspirochäten sind fein, von 6—14 μ Länge und färben sich mit verdünntem Karbolfuchsin. LE DANTEC stellt daher neben der Amöben- und Bakteriendysenterie noch eine besondere Form der Spirochätendysenterie auf.

CASTELLANI beschreibt 2 von ihm in Ceylon beobachtete Fälle einer eigentümlichen **hämorrhagischen Bronchitis**, wobei das blutige Sputum große Mengen von Spirochäten enthielt. Neben den Spirochäten waren andere Bakterien nicht nachweisbar, auch keine Tuberkelbazillen. Die Spirochäten ließen verschiedene Formen erkennen.

Die Angabe BONHOFFS, daß in der **Vaccinelymphe** Spirochäten anzutreffen sind, konnte durch CARINI und SÜPFLE nicht bestätigt werden.

THEILER beobachtete in Transvaal eine **Spirillose der Rinder.** Seine Feststellungen sind durch LAVERAN, ZIEMANN (in Kamerun) und R. KOCH (in Ostafrika) bestätigt worden. Die Krankheit tritt als leichte Anämie mit Fieber auf und verläuft nicht tödlich. Die Spir. Theileri ist gewöhnlich nur spärlich im Blute vorhanden und verschwindet bald. Die Übertragung erfolgt, wie THEILER experimentell gezeigt hat, durch eine Zecke (Rhipicephalus decoloratus). Die Inkubationsdauer beträgt 13—17 Tage. Durch die gleiche Zecke wird auch das Texasfieber übertragen. LAVERAN & VALLÉE infizierten mit Zeckenlarven, die ihnen aus Afrika nach Paris geschickt wurden, eine Kuh mit dem Resultat, daß das Tier nach 2—3 Wochen gleichzeitig an Spirillose und Texasfieber erkrankte. Im Blute fanden sich Spir. Theileri und Piroplasma bigeminum. Da die Zecke während ihres ganzen Lebens das Wirtstier nicht wechselt, so kann unter natürlichen Verhältnissen die Infektion nur durch das Ei und die junge Brut weiter vermittelt werden. R. KOCH konnte auch tatsächlich die Spirochäten bis in die Eier der Zecken verfolgen. Durch das spirochätenhaltige Blut infizierter Rinder läßt sich die Krankheit auf Rinder und Schafe verimpfen. Hierbei beträgt die Inkubationsdauer 2—3 Tage. Ziegen und Pferde verhalten sich refraktär.

Auch bei **Schafen** hat THEILER in Transvaal eine Spirillose beobachtet. MARTAGLIO & CARPANO stellten später bei Schafen in Erythräa das gleiche fest. Ob die Schafspirochäte mit der Rinderspirochäte identisch ist, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen.

Nach einer Beobachtung G. MARTINS in französisch Guinea existiert auch eine **Pferdespirillose.** Er fand bei einem Tiere, das unter starker Abmagerung, Lähmungserscheinungen der hinteren Extremitäten und Verkrümmung der Wirbelsäule erkrankt war, im Blute Spirochäten. Die Impfung von Hühnern und Schafen fiel negativ aus. Auch THEILER hatte schon früher (1902) Spirochäten im Blute eines Pferdes gefunden.

Über die **Gänsespirochäte** (Spir. anserina) vgl. WLADIMIROFF, Bd. III und IV dieses Handbuches.

BREINL & KINGHORN fanden im Blute einer ihnen von LAVERAN übersandten, mit Tryp. dimorphon infizierten **Maus** kleine, zarte, lebhaft bewegliche Spirochäten. Die Färbung gelang leicht mit den gewöhnlichen Farbstoffen und mit den verschiedenen Modifikationen der Romanowskyfärbung. Lange und kurze Formen von 1,8—3,75 μ wurden beobachtet. Eine Übertragung der Spirochäten (»Spir. Laverani«) auf andere Mäuse mißglückte.

In nicht ulzerierten Mäusekarzinomen konnte BORREL mehrmals Spirochäten nachweisen.

NICOLLE & COMTE beschreiben eine **Spirillose der Fledermäuse** (Vespertilio Kuhli) in Tunis. Die Spirochäten, ähnlich den Spirochäten des Menschen, der Wiederkäuer, der Vögel usw., verbreiten sich im Blute. Durch Verimpfung des spirochätenhaltigen Blutes gelingt es, die Krankheit auf andere Fledermäuse zu übertragen. Überstehen der Infektion hinterläßt Immunität. Affen und weiße Mäuse sind gegenüber der Infektion mit Fledermausspirochäten refraktär.

EDM. & ET. SERGENT geben Beschreibung und Abbildung einer Spirochäte, die sie im Darm einer Stechmücke (Larve von Anoph. maculipennis) in großer Zahl fanden. Die Spirochäte besitzt 1,5 bis 4 flache Windungen und ist 8—17 μ lang.

Eine ähnliche Spirochäte fanden NOVY & KNAPP im Magen von zwei Tsetse-Fliegen (Glossina palpalis).

Literatur.

BIERMANN, J., Über fusiforme Bazillen und Spirochäten bei Angina. (Inaug.-Diss.) Berlin 1905.

BONHOFF, H., Die Spirochaeta vaccinae. Berl. klin. Woch., 1905.

VAN DEN BORNE, E. K. W., Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1906, 29. Sept.

BORREL, A., Infection vermineuse et spirochètes chez les souris cancereuses. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 58.

BREINL & KINGHORN, A prelimin. note on a new spiroch. found in a mouse. Lancet, 1906.

BUDAY, K., Zur Pathogenese der gangränösen Mund- und Rachenentzündungen. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Pathol., 1905.

CARINI, A., Sind die Vaccineerreger Spirochäten? Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 39.

CASTELLANI, A., On the Presence of Spirochaetes in two cases of ulcerated Parangi (Yaws). Brit. med. Journ., 1905.

Ders., Further Observations on Parangi (Yaws). Ibid.

Ders., Is Yaws Syphilis? Journ. trop. Med., 1906.

Castellani, A., Untersuchungen über Framboesia tropica (Yaws). Deutsche med. Woch., 1906.
Ders., Note on a peculiar form of Hämoptysis with presence of numerous spirochaetae in the expectoration. Lancet, 1906.
le Dancet, Dysenterie spirillaire. Compt. rend. soc. biol., 1903.
Eichmeier, W., Über Angina ulcero-membranosa Plauti und Stomatitis ulcerosa. (Vorl. Mitt.) Jahrb. f. Kinderheilk., 1905, Bd. 12.
Ellermann, V., Über die Kultur der fusiformen Bazillen. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 37.
Ders., Einige Fälle von bakterieller Nekrose beim Menschen. Ebd., 1905, Bd. 38.
Feldmann, Durch Bac. fusif. u. Spirill. dent. hervorgeruf. Infekt. Wiener klin. Woch., 1906.
Graham, J. C., Notes on Framboesia trop. Brit. med. Journ., 1905.
Hahn, G., Über Angina Vincenti. (Inaug.-Diss.) Berlin 1905.
Harwood-Yarred & Panton, Cas. of stomat. and tonsillit. in which Vinc. spiroch. and bac. were present. Lancet, 1906.
Laveran, Sur la spirillose des bovidés. Compt. rend. de l'Acad., 1903, 136.
Laveran, A. & Vallée, Sur un cas de transmission par des ixodes de la spirillose et de la piroplasmose bovine. Ibid. 1905.
Mackie, P. F., Vincents Angina and the bacillus fusiformis. Lancet, 1906.
Martin, Sur un cas de Spirillose du cheval observée en Guinée franc. Compt. rend. soc. biol., 1905, 60.
Martoglio & Carpano, Spirillosi ovina. Ann. d'Igiene sper., 1904.
Miller, Über eine scheinbar pathog. Wirkung d. Spir. dent. Deutsche med. Woch., 1906.
Morian, K., Stomatitis ulcerosa und Angina Vincenti. Münchner med. Woch., 1905.
Mühlens, P., Über Züchtung von Zahnspirochäten und fusiformen Bazillen auf künstlichen (festen) Nährböden. Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 20.
Neisser, Baermann & Halberstädter, Experiment. Versuche über Framboesia trop. an Affen. Münch. med. Woch., 1906, Nr. 28.
Nicolle, C. & C. Comte, Sur une nouvelle spirillose. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 59.
Dies., Sur une spirillose d'un Chéiroptère (Vespertilio Kuhli). Ann. Pasteur, 1906.
Nicolle & Ducloux, Spirillose des oies en Tunisie. Compt. rend. soc. biol., 1903.
Patton, W. S., Note on the presence of spirilla in a tropical Ulcer. Indian med. Gaz., 1905, vol. 40.
Plaut, H., Le bacille fusiforme et le Spirillum sputigenum dans les angines ulcéreuses. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 58.
Ders., Sur l'angine ulcéreuse. Gaz. des hôpit., 1905.
Ders., Sur l'angine ulcéro-membraneuse. Ibid.
Ders., Antwort auf vorsteh. Bemerk. (s. Vincent). Deutsche med. Woch., 1905.
Ders., Diskussionsbemerk. Münch. med. Woch., 1905, 27.
Ders., Antwort (s. Vincent). Ebd.
Queyrat, Balano-posthite ulcero-membraneuse avec symbiose fuso-spirillaire déterminée par l'inoculation d'une stomatite de même nature. Bull. soc. méd. hôp. de Paris, 1905.
Reiche, Die Plaut-Vincentsche Angina. Münch. med. Woch., 1905.
Salomon, H., Über das Spirillum des Säugetiermagens usw. Inaug.-Diss., Jena, 1906.
Sergent, Edm. & Et. Sergent, Sur un flagellé . . . . Sur un autre flagellé et sur des Spirochaete de l'intestin des larves de Moustiques. Compt. rend. soc. biol., 1906, 60.
Süpfle, Über Spirochätenbefunde in Vaccinelymphe. Münch. med. Wochenschr., 1905.
Stilles, Ch. W., The correct spelling of spirochaeta. Amer. Med., 1905.
Theiler, Spirillosis of cattle. Journ. of comp. Pathol. and Therap., 1903 u. 1904.
Ders., Transmission and inoculability of spirillum Theileri (Laveran). Proc. roy. soc., London 1905.
Tunnicliff, Identity of fusiform bacilli and spirilla. Journ. of infect dis., 1906.
Vedel, V., Angine diphtéroide fuso-spirillaire dans la scarlatine. Montpellier Méd., 1905, t. 20.
Veszprémi, D., Tenyesztesi es allat-kiserletek a bacillus fusiformissal es spirillummal (Kultur und Tierexperimente mit den fusiformen Bazillen und Spirillen). Budapests orv. ujsag., 1904, Bd. 2 u. Zentralbl. f. Bakt., 1905, 38.

Vincent, H., Über die Entdeckung der durch den Bacillus fusiformis verursachten Angina. Deutsche med. Woch., 1905.
Ders., Sur les propriétés pyogènes du bacille fusiforme. Compt. rend. soc. biol., 1905, t. 58.
Ders., Etiologie des stomatites secondaires, particulièrement de la stomatite mercurielle. Ibid.
Ders., Sur la morphologie du bacille fusiforme. Réponse à M. Plaut. Ibid.
Ders., La symbiose fuso-spirillaire. Les diverses déterminations pathologiques. Ann. de dermat. et de syphiligr., 1905, t. 6.
Ders., Bemerkungen über die »Angine à bacilles fusiformes«. Münch. med. Woch., 1905.
Ders., Sur la non-identité du bacille fusiforme et du Spirillum sputigenum. Compt. rend. soc. biol., Paris, 1905, t. 58.
Weaver, G. H. & R. Tunnicliff, The occurrence of fusiform bacilli and Spirilla in connection with morbid processes. Journ. of infect. dis., 1905.
Wellman, On a spirochaete found in Yaws papules. Journ. of trop. med., 1905, VIII.

Erklärung der Tafeln.

Tafel XI.

Fig. 1—3. Spirochaete pallida. Ausstrichpräp., Giemsafärbung. Fig. 1 u. 3 nässende Papel, Vergr. 1000fach. Fig. 2. Plaque d. Mundschleimhaut, Vergr. 1200fach.

Fig. 4. Spirochäten aus Zahnbelag. Ausstrichpräp., Färbung mit Karbolfuchsin, Vergr. 1000fach.

Fig. 5. Spirochäten bei Plaut-Vincentscher Angina. Ausstrichpräp., Färbung mit Karbolfuchsin, Vergr. 1000fach.

Fig. 6. Darmspirochäten. Ausstrichpräp., Fuchsinfärbung, Vergr. 1000fach.

Fig. 7 u. 8. Spiroch. pallida. Fall von kongenitaler Lues, Leber. Schnittpräparat, Silberimprägnierung nach Levaditi. Perivaskuläre Spirochätenansammlung. Die gleiche Stelle in Fig. 7 bei 600facher, Fig. 8 bei 1000facher Vergr.

Tafel XII.

Fig. 1—6. Afrikanische Rekurrensspirochäten, nach Photogr. v. E. Zettnow. Vergrößerung 1000fach. Fig. 1, Mäuseblut, Romanowskyfärbung. Fig. 2, 3, 4, Teilungsformen; aus Affenblut durch Zentrifugieren gewonnen, abgetötet, abgesetzt u. ausgestrichen; Antimonbeize u. Silberlösung. Fig. 5 u. 6 Spir. mit Geißeln; Rattenblut zentrifugiert; Satz dreimal mit 0,8 % NaCl-Lösung gewaschen; stark gebeizt u. gesilbert.

Fig. 7—9. Europ. Rekurrensspirochäten. Menschenblut. Färbung mit Karbolfuchsin. Vergr. 1200fach.

Fig. 10. Hühnerspirochäten. Hühnerblut am 4. Tage nach intramuskulärer Infektion entnommen; Giemsafärbung. Vergr. 1200fach.

1

2

3

4

6

5

7

8

Sobernheim, Spirillosen.

Crayondruck von J. B. Obernetter, München.

2

3

4

1

6

5

7

8

9

10

XIII.

Maltafieber.

Von

J. W. H. Eyre M. D., F. R. S., Edin.,

Bakteriologe des Guys Hospital London.

Mit 4 Figuren und 5 Kurven im Text.

I. Geschichtliches.

Definition. Man kann das Malta- oder Mittelmeerfieber als eine spezifische Septikämie bezeichnen, die durch Infektion mit dem Micrococcus Melitensis verursacht wird, und welche an gewissen Orten endemisch auftritt. Der Krankheitsverlauf ist subakut oder chronisch, von unbestimmter Dauer und kann sich über Monate, ja sogar Jahre erstrecken. Das Maltafieber wird durch das Fehlen konstanter Symptome (mit Ausnahme des kontinuierlichen, intermittierenden oder remittierenden Fiebers) charakterisiert und zeigt eine ausgesprochene Tendenz zu Rezidiven, wobei die im Beginn aufgetretenen Symptome mit unverminderter Heftigkeit sich wieder einstellen.

Geschichtliches. Die Krankheit ist erst seit weniger als einem halben Jahrhundert als besondere Krankheit bekannt und seither genauer studiert worden, trotzdem Hughes die Vermutung ausgesprochen hat[49], daß sie bereits in den »hippokratischen Epidemien« beschrieben ist. Boileau[7], Marston[71] und Duffey[23] beschrieben die Krankheit zwischen 1865 und 1872 unter verschiedenen Namen in den »Army Medical Reports«; kurz nachher legte Veale[101] in derselben Zeitschrift besonderes Gewicht auf die bestimmte und spezifische Charakterisierung der Krankheit, aber erst 1887 konnten die Versuche von Bruce[11], welche als Endresultat die Isolierung des Micrococcus Melit. zur Folge hatten, den Erreger dieser Infektionskrankheit feststellen. Hughes[49] bestätigte und erweiterte die Beobachtungen von Bruce; 1897 stellte Wright[104 u. 105] die Agglutinationsprobe mit dem Serum von Kranken an und vereinfachte auf diese Weise die Krankheitsdiagnose. Da noch viele Punkte in bezug auf das Maltafieber in Dunkel gehüllt waren, so wurde 1904 eine britische Kommission eingesetzt, um das Thema genau zu studieren; dieselbe hat bis jetzt schon vier Berichte publiziert, in welchen viele sehr wichtige Beobachtungen niedergelegt sind.

Nomenklatur. Die verschiedenen Namen, unter welchen die Krankheit früher figurierte, sind fast so zahlreich wie die verschiedenen Symptome, welche in den einzelnen Fällen beobachtet wurden. Wegen

der Ähnlichkeit des Maltafiebers mit Typhus, nannten die früheren Forscher diese Krankheit Typhus intermittens, Typhus recurrens, typhöses Malariafieber oder Typhomalariafieber; andere, indem sie die Typen des Fiebers als maßgebend betrachteten, bezeichneten es als einfache Febris remittens oder einfaches kontinuierliches Fieber, und auch wieder, indem die klinischen Bilder in den Vordergrund gestellt wurden, als Febris suderalis, gastrisches oder remittierendes Gallenfieber. Die Fälle, welche sich sehr in die Länge zogen, wurden Mittelmeerphthisis benannt. Andere lokale Namen waren: Kretisches Fieber, Cyprusfieber, Gibraltar- oder Rockfieber, Malta-, Mittelmeer- und Neapolitanisches Fieber.

In den letzten Jahren hat man eher die Neigung gezeigt, einen oder den anderen von zwei Lokalnamen für die Krankheit anzuwenden und sie entweder Maltafieber oder Mittelmeerfieber zu nennen; der erste Namen ist von dem »Royal College of Physicians« in London in ihre offizielle »Nomenclature of Diseases« aufgenommen worden.

Nichtsdestoweniger deutet diese Benennung auf die Annahme einer begrenzten Krankheitsverbreitung, was aber durchaus irrig ist; nach der Meinung des Verfassers dieses Abschnittes wäre der Name: Septicaemia melitensis viel bezeichnender, indem die Art der Krankheit und der Krankheitserreger zu gleicher Zeit dadurch angegeben wären.

Geographische Verbreitung. Seitdem die modernen und exakteren Untersuchungsmethoden und insbesondere die Agglutinationsprobe auch auf diese Krankheit angewandt worden sind, konnten die Grenzen der geographischen Verbreitung der Krankheit, die, wie früher angenommen, auf das Gebiet des Mittelmeeres sich beschränken sollten, erheblich erweitert werden.

Zwei Krankheitsfälle (abgesehen von Laboratoriumsinfektionen) sind angeblich von Mangin in England [70] beobachtet worden, aber in beiden Fällen sind die Beweise nicht überzeugend.

Nach Hughes wird das Auftreten des Fiebers durch die mittlere jährliche atmosphärische Temperatur bestimmt; z. B. in der Nordhemisphäre trifft man die Krankheit in endemischer Form erst ungefähr bei der 12° C Isotherme (55° F). Weiter nördlich begegnet man nur importierten Fällen. Von der 12° C Isotherme an nimmt die Krankheit an Intensität zu bis zu der 16° C Isotherme (68° F), wo man sie vollständig fest eingebürgert findet. Für die südliche Hemisphäre hingegen trifft diese Beobachtung nicht zu.

Folgende Liste enthält die Orte, aus denen authentische Fälle gemeldet worden sind:

I. Europa
- Griechenland: Athen, Cephalonia;
- Italien: Arrica, Benevento, Campobasso, Caserta, Cittanova, Fermo, Neapel, Padua, Rom, Terano;
- Mittelmeer: Balearische Inseln, Korsika und Sardinien, Kreta, Cyprus, Malta und Gozo, Sizilien;
- Spanien: Gibraltar;
- Türkei: Konstantinopel, Smyrna.

II. Asien
- China: Hongkong;
- India: Agra, Allahabad, Assam [39], Bombay, Kalkutta, Choabattea, Delhi, Lucknow, Mian Mir, Nowshera, Secunderabad, Simla, Subathu, Swat Tal;
- Palästina; Jerusalem;

III. Afrika
- Nordafrika: Aden, Alexandrien, Algier, Kairo[77], Cape Bon, Gouletta, Massowah, Port Said, Suakim, Tunis;
- Südafrika: Kimberley, Zanzibar, Orange River Colony, Philippolis[5].

IV. Amerika
- Nordamerika: Mississippi-Tal;
- Südamerika: Venezuela, Brasilien, Montevideo;
- Westindien: Kuba[18], Puerto Rico.

Pazifischer Ozean: Fiji-Inseln, Philippinen[19].

Atlantischer Ozean: Kanarische Inseln[72].

II. Der Micrococcus Melitensis.

1. Morphologie und allgemeines Verhalten.

Der Micrococcus Melitensis (vel Brucei) ist vielleicht der kleinste bekannte Coccus und wird im hängenden Tropfen als sehr kleiner, sphärischer Coccus, nicht über 0,4 μ im Durchmesser, oder als etwas längliche Zelle, 0,4 μ: 0,3 μ messend, in Mono- oder Diploform, seltener in kurzen Ketten zu 4 μ beobachtet. In gefärbten Präparaten sieht er noch kleiner aus (Fig. 1); der einzelne Coccus mißt durchschnittlich 0,3 μ (Bruce, 0,33 μ). In 1—2 Wochen alten Bouillonkulturen findet man häufig längere Ketten von 10—14 Gliedern; dieselben sind nicht fest zusammengefügt und werden deshalb nie in gefärbten Präparaten gesehen. Viele Autoren beschreiben eine bazilläre Form des Mikroorganismus (die Länge beträgt dann zwei- bis viermal mehr als die Breite); diese Formen sollen am häufigsten in älteren Gelatinekulturen bei Zimmertemperatur vorkommen[24, 25]; sie nennen diese Form »Kokkobacillus«. Noch andere Forscher halten den Mikroorganismus für einen echten Bacillus (Fig. 2). Diese Behauptungen basieren, wie es scheint, auf Bildern, welche zuweilen in gefärbten Präparaten aus sehr alten Kulturen gesehen werden, und welche nach Verfasser auf ganz andere Weise zu erklären sind, d. h. diese sogenannten bazillären Formen gehören zu der einen oder anderen folgender zwei Klassen:

Fig. 1. Micrococcus Melitensis (aus 3 Tage altem Glyzerinagar gezüchtet. Vergr. 1000fach.

1. Längliche Kokken, die in der Zweiteilung begriffen sind, wobei aber die Trennung noch nicht vollendet ist. Man findet diese Formen in gefärbten Präparaten von jungen Kulturen (nicht im hängenden Tropfen, da in diesem Falle der noch verbindende Protoplasmastrang unsichtbar bleibt). Sie können leicht erzielt werden, wenn man das Deckglaspräparat sehr langsam trocknen läßt (in etwa 10—15 Minuten), mit schwacher Thioninblau- oder Gentianaviolettlösung färbt und nach

dem Auswaschen nochmals langsam trocknet. In einem solchen Deckglaspräparat sieht man jede Form des Micrococcus, von dem Diplococcus und der bipolar gefärbten Zelle bis zu der gleichmäßig gefärbten, zylindrischen Form mit abgerundeten oder ovalen Enden, welche Coccobacillus oder ovoider Bacillus genannt worden ist. Ein Kontrollpräparat von derselben Emulsion, schnell über der Flamme getrocknet, fixiert, gefärbt, gewaschen und nochmals getrocknet, zeigt nichts als Kokken und Diplokokken; die raschere Zusammenziehung des Protoplasmas genügt, um den Verbindungsstrang zu zerstören.

1 2 3 4

Fig. 2. *1* 3tägige Kultur in Bouillon (mit Kartoffelfuchsin gefärbt). — *2* Auf Agar, Anilin-Gentiana. — *3* Ältere Kartoffelkultur, nach Gram. — *4* 8tägige Kultur auf Glxcerinagar.

2. Echte (aber lebende) Involutionsformen, von unregelmäßiger Form und Größe, welche der zylindrischen Form des typischen Bacillus sehr ähnlich sind, aber auch häufig sich als verzerrt, oval und birnenförmig präsentieren, und welche nur in alten Kulturen oder in Kulturen auf Nährböden mit ungeeigneter Reaktion anzutreffen sind; man findet z. B. bei Streptokokkenkulturen ähnliche Verhältnisse; Kapsel- und Sporenbildung sind nie beobachtet worden.

2. Beweglichkeit, Geißeln.

Der Micrococcus Melitensis ist unbeweglich und besitzt keine Geißeln. Im hängenden Tropfen zeigt der Mikroorganismus sehr kräftige Brownsche Bewegung (Molekular- oder Vibrationsbewegung), aber die echte Beweglichkeit, d. h. die Fortbewegung der einzelnen Individuen von einem Teil des Gesichtsfeldes zum anderen, fehlt vollständig. Gordon[35] will Flagella gesehen haben, als er Deckglaspräparate aus alten Kulturen nach einer modifizierten van Ermengenschen Methode darstellte, die in einer Anzahl von ein bis vier bei der Mehrzahl der Kokken vorhanden waren; aber andere Beobachter, einschließlich Durham[24], Zammit und den Autor, haben seine Beobachtungen nie bestätigen können.

3. Färbbarkeit.

Der Micrococcus läßt sich mit allen gewöhnlichen basischen Anilinfarben färben: Methylenblau, Fuchsin und Neutralrot geben die besten Resultate; er entfärbt sich nach Gram und hält nur die Kontrastfarbe zurück.

4. Kulturelles Verhalten.

Der Micrococcus Melitensis ist ein langsam wachsender Mikroorganismus; wenn die Reaktion der Nährböden nicht ganz geeignet ist, kann es sogar 3—4 Tage dauern, bevor ein makroskopisch sicht-

bares Wachstum stattfindet. Das Reaktionsoptimum ist + 8 (EYRES Skala) jedoch ist + 10 ganz genügend für gewöhnliche Zwecke; die Extremen sind — 10 und + 15. Das Temperaturoptimum liegt bei 37° C; es findet aber Wachstum, wenn auch nur ein langsames, bei Zimmertemperatur und bei 42° C statt. Unter 6° C und über 45° C hört das Wachstum auf. Der Coccus ist aerob, kann aber anaerob wachsen. (Wenn nicht anders angegeben, stammen alle beschriebenen Eigenschaften von aeroben, bei 37° C gehaltenen Kulturen von + 8 Reaktion).

Agarplatten. Nach 24—36 Stunden sieht das Oberflächenwachstum auf dicht gewachsenen Platten wie Mattglas aus, und kann gewöhnlich nur mit der 1/3 Zollinse, selten mit unbewaffnetem Auge gesehen werden. Nach 48—72 Stunden sind diskrete Kolonien, kleinen

Fig. 3. Kolonie von M. Melitensis auf der Oberfläche von Agar. Vergr. 30fach.

Wassertropfen ähnlich, sichtbar. Die Größe der Kolonien steht im umgekehrten Verhältnis zu der Anzahl der Kolonien auf der Platte; wenn in mittlerer Anzahl — etwa 100 — vorhanden, können sie in 8 Tagen einen Durchmesser von 1,5 mm erreichen. Wenn zwei bis zehn Kolonien auf einer Platte vorhanden sind, ist ein Durchmesser von 3,5 mm nichts seltenes. Die einzelnen Kolonien sind rund, fast kreisförmig, die oberflächlichen Kolonien sind konvex bis polsterförmig, hier und da mit einer centralen Erhöhung; die tiefer liegenden Kolonien sind bikonvex, mit glattem Rand; ihre Oberfläche ist glatt, das Gefüge fein und regelmäßig granuliert. Im Centrum jeder Kolonie ist eine scharf begrenzte, ovale, etwas dunklere Stelle, die besser in den tiefer liegenden als in den oberflächlichen Kolonien zu beobachten ist (Fig. 3 u. 4).

Es sind weder Linien, Furchen oder andere Strukturzeichnungen zu sehen; bei älteren Kolonien ist zuweilen das Centrum stärker

granuliert oder gekörnt. Junge Kolonien sind durchsichtig; nach etwa 4 Tagen Wachstum werden sie weißlich opak, bei auffallendem Licht etwas opaleszierend, bei durchfallendem hellgelb oder hellbernsteinfarbig. Später wechselt die Farbe von tiefdunkelbernsteinfarbig bis hellbraun oder sogar schmutzig braunrot.

Glyzerinagar. Wie oben.

Lackmusnutroseagar. Dieser Nährboden eignet sich ziemlich gut für Isolierungszwecke, wenn man ihn mit Fleischextrakt herstellt[40]. Wird er mit Rinderserum bereitet, mit einer Reaktion von + 8, so stellt er das allerbeste Kulturmedium für das Wachstum des Coccus dar. Das Aussehen der Kolonien ist das gleiche wie auf Agar; die Lackmusfarbe wird durch das Wachstum nicht verändert.

Fig. 4. Kolonie von M. Melitensis aus der Tiefe einer Agarplatte. Vergr. 30fach.

(Es kann aus Milz oder Hirn ein guter Nährboden für den Micrococcus hergestellt werden, aber das Wachstum auf diesem Medium zeigt keine augenfälligen Unterschiede von dem oben beschriebenen. Nach Zammit[107] wächst der Mikrobe gut auf einer Agarlösung mit Zusatz von Normalfäces, wächst aber nicht auf Agar, der mit Meerwasser hergestellt ist, auch wenn dasselbe reichlich mit menschlichen Fäkalien kontaminiert ist.)

Agarröhrchen. Strich- und Ausstrichpräparate. Das Wachstum besteht zunächst aus einzelnen Kolonien längs des Striches; später konfluieren diese zu erhabenen Massen und Bändern von feuchtglänzendem Aussehen, die zuerst hellgelb oder bernsteinfarbig sind, später ausgesprochen braun werden, wie die Farbe des Leims.

Blutserum (koaguliert). Die Kultur des Micrococcus zeigt sich auf diesem Nährboden als weißlicher, feuchter Belag, ähnlich dem soeben beschriebenen.

Blutserum (flüssig). In diesem Nährmedium wächst der Coccus als feiner, flockiger Niederschlag, die überstehende Flüssigkeit bleibt gewöhnlich vollkommen klar; sie wird selten diffus getrübt.

Alkalialbumingelatine. (Lorrain Smith.) Der Nährboden ist zu alkalisch, um das Wachstum des Micrococcus zu begünstigen; es erscheinen nach 3–4 Tagen sehr spärliche und sehr kleine Kolonien, welche niemals eine erhebliche Größe erreichen.

Gelatineplatten. Bei 22° C wächst der Coccus außerordentlich langsam. Man kann mit unbewaffnetem Auge bis zum Ende einer Woche eigentlich nichts sehen, trotzdem man schon am 5. Tage die Kolonien mit der Lupe wahrnehmen kann.

Die Kolonien sind in Charakter und Aussehen mit denen unter »Agarplatten« beschriebenen identisch. Die Gelatine wird nicht verflüssigt, auch nicht nach 4 Wochen, nach welcher Zeit, wenn die Gelatine am Eintrocknen gehindert wurde, die Kolonien etwa 2 mm Durchmesser haben.

Gelatinestrichkulturen. Bei 22° C wachsen die Kolonien nur längs des Nadelstriches. Wenn ziemlich viel Material ausgesät wurde, so ist das Wachstum schon am 3.—4. Tage sichtbar. Der Belag ist etwas trockener, aber sonst dem auf Agar wachsenden ähnlich. Die länglichen Involutionsformen treten häufig nach etwa 3 Wochen Wachstum auf.

Gelatinestichkulturen. Bei 22° C wachsen einzelne, sehr kleine, sphärische und bikonvexe Kolonien (ähnlich den tiefen Kolonien auf der Agarplatte), längs des ganzen Stiches in etwa 5 Tagen. Nach etwa 14 Tagen haben sich die in dem oberen Teil des Stiches liegenden Kolonien vergrößert, sind von gelbbrauner Farbe und grob granuliert, es sind vielleicht auch perlenähnliche Kolonien an dieser Stelle zu sehen.

Flüssige Gelatine. Der Micrococcus wächst leicht in der verflüssigten und bei Körpertemperatur gehaltenen 10proz. Gelatine, und zwar in der Form eines weißen, flockigen Niederschlages. Der größte Teil der überstehenden Flüssigkeit bleibt klar. Einige Stämme des Micrococcus Melitensis, welche strenger aerob sind als andere Arten, verursachen eine allgemeine Trübung des oberen Teiles der Gelatine, aber es bildet sich bald ein Niederschlag, und das Wachstum hört auf.

Nährbouillon. Erst gegen Ende des 2. Tages ist Wachstum sichtbar, und die Bouillon zeigt eine allgemeine Trübung; nach Ablauf von 72 Stunden wird das Wachstum stärker in den obersten Schichten der Flüssigkeit als in den tiefer liegenden. Nach etwa 8 Tagen verlangsamt sich das Wachstum, und ein weißer Niederschlag fängt sich zu bilden an; nach etwa 4 Wochen ist der größte Teil des Nährsubstrates fast klar, und der Niederschlag, welcher hauptsächlich aus kürzeren, leicht zu trennenden Ketten besteht, hat sich bedeutend vermehrt. Häutchenbildung fehlt vollständig.

Peptonsalzlösung. Spärliches Wachstum, keine Indolbildung innerhalb von 28 Tagen.

Nitratbouillon. Spärliches Wachstum. Keine Reduktion der Nitrate zu Nitriten.

Bleibouillon. Spärliches Wachstum. Bleisulfit wird nicht präzipitiert.

Gallensalzbouillon. Wachstum. Keine sichtbare Änderung der Reaktion des Nährbodens.

Proskauer & Capaldis Lösung Nr. 1. Kein Wachstum.

Proskauer & Capaldis Lösung Nr. 2. Wachstum. Keine sichtbare Veränderung der Reaktion des Nährbodens.

Neutrale Lackmusmolke. Reichliches Wachstum. Es bildet sich eine alkalische Reaktion in 24—48 Stunden, welche in den nächsten 8 Tagen zunimmt; sie entspricht 0,2—0,3 % N 10 H_2SO_4.

Lackmusmilch. Reichliches Wachstum. Die Konsistenz wird nicht verändert, aber Alkali rapid gebildet, und in 4—5 Tagen nimmt die Flüssigkeit eine ausgesprochene hellblaue Farbe an. Diese Reaktion ist viel stärker ausgesprochen, wenn man zu den Nährboden Ziegenanstatt Kuhmilch verwendet. Die in Milchnährböden wachsenden Kokken sind etwas größer als die auf anderen Nährmedien gezüchteten mit Ausnahme der Kartoffelkulturen.

Kartoffeln. Das Wachstum auf gewöhnlichen Kartoffeln ist für das unbewaffnete Auge nur als eine feuchte Stelle auf der Oberfläche des Nährbodens wahrnehmbar — das sogenannte unsichtbare Wachstum —, und ist nie sehr üppig. Auf alkalischen Kartoffeln ist das Wachstum kräftiger. Man sieht nach 4 Tagen einen feuchten, weißlichen bis hellgelben Belag. Mikroskopisch sind hier die Kokken größer als die auf Agar wachsenden, zeigen Neigung zu Kettenformation und bilden zahlreiche Involutionsformen.

Reaktionen in Kohlehydratnährböden.

Nährboden	Reaktion
Lävulose-Nährboden Galaktose- » Maltose- » Saccharose- » Raffinose- » Mannit- » Dulcit- » Dextrin- » Inulin- »	Wachstum findet statt ohne Bildung von Gas und Säure.
Dextrose-Nährboden Laktose- »	Wachstum findet statt. Nach 8 Tagen Bildung einer schwach alkalischen Reaktion. Keine Gasbildung.

5. Resistenz.

1. Feuchte Hitze. Die wäßrigen Emulsionen von fünf verschiedenen Stämmen, 10 Minuten lang der Hitze ausgesetzt, ergaben als mittleren Absterbepunkt 57,5° C[20].

2. Trockene Hitze. Dieselben fünf Stämme in wäßriger Emulsion, an sterilen Deckgläschen angetrocknet, haben als Temperatur-Mittelwert für das Absterben 90—95° C ergeben.

3. Direktes Sonnenlicht. Emulsionen, welche auf Deckgläschen gestrichen und getrocknet, nachher den direkten Sonnenstrahlen ausgesetzt wurden, waren in sehr kurzer Zeit abgetötet (einige Minuten bis $1^1/_2$ Stunden) (Horrocks[41]). Die Unterschiede müssen wahrscheinlich der Stärke des Sonnenlichtes, der maximalen Sonnenhitze (56° C), dem Zustand der Atmosphäre und ähnlichen physikalischen Bedingungen zugeschrieben werden.

4. Diffusses Tageslicht. Emulsionen auf steriles Papier gestrichen und getrocknet, zeigen sich gegenüber diffusem Licht etwa 7 Tage lang resistent (Zammit[108]).

5. Austrocknung. Der Micrococcus Melitensis zeigt sich gegen Austrocknung längere Zeit resistent. Auf Deckgläschen, Zigarettenoder Filtrierpapier getrocknet, bleibt er bis zum 21. Tage am Leben; auf Wollgarn und Stoff bis zu 90 Tagen. Er ist lebensfähig gefunden worden am 83. Tage in trockener, sterilisierter, gedüngter Erde.

6. Chemische Reagenzien. Die wäßrigen Emulsionen von fünf verschiedenen Stämmen wurden der Wirkung von 1proz. Phenollösung ausgesetzt; die Kokken wurden in $2\frac{1}{2}$—15 Minuten abgetötet; mit 0,5proz. Phenollösung war hingegen 1 Stunde zur Abtötung nötig. Parallelversuche mit 0,05proz. Lösung von Hydrarg. bichlor. ergaben Abtötung des Coccus in $2\frac{1}{2}$—15 Minuten.

7. Lebensfähigkeit. Noch nach 687 Tagen konnte man von zugesiegelten Agarkulturen (um die Eintrocknung zu verhüten), welche bei ziemlich gleich bleibenden Temperaturen von 18—22° C gehalten worden waren, lebensfähige Kulturen erhalten.

Wenn keine Vorsichtsmaßregeln getroffen waren und der Nährboden sehr trocken und eingeschrumpft war, gingen Überimpfungen aus 296 bis 390 Tage alten Kulturen noch an. Lackmusmilchkulturen ergeben häufig noch positive Resultate bis zu 200 Tagen, und Bouillonkulturen bis zu 173 Tagen (Shaw [86]).

In sterilem Leitungs- und Meerwasser stirbt der Coccus gewöhnlich in 5—7 Wochen ab, kann aber zuweilen noch nach 10 Wochen wachstumsfähig getroffen werden. In nicht sterilisiertem Leitungs- oder Meerwasser bleibt er wahrscheinlich viele Wochen am Leben; die Isolierungsschwierigkeiten sind aber nach 14—21 Tagen hier bereits ganz enorm. In gewöhnlicher Gartenerde kann dem Micrococcus Melitensis seine Lebensfähigkeit sogar bis zu 13 Wochen behalten (Shaw [86]).

III. Tierversuche.

Der Micrococcus Melitensis ist für alle gewöhnlichen Laboratoriumstiere sowie für eine große Anzahl Haustiere pathogen; bei der ersten Isolierung aus dem menschlichen Körper hingegen ist er nicht virulent genug, um bei subkutaner, intravenöser oder intraperitonealer Einspritzung tödlich zu wirken, wenn nicht sehr große Dosen angewendet werden.

A. **Primaten.** Affen. Bei den Rhaesus- und Bonnetaffen treten nach subkutaner und intravenöser Einspritzung Fieberanfälle auf, die in ihren Symptomen und in dem Verlauf der Fieberkurve den verschiedenen Typen der Krankheit, wie sie beim Menschen beobachtet werden, gleichen. Die Vermehrung des Organismus in der Blutbahn und die Bildung von spezifischen Agglutininen im Serum sind ebenfalls nachweisbar; die Krankheit ist häufig von kürzerer Dauer und geht gewöhnlich in vollständige Heilung über. 2—5 Tage nach der Einspritzung, während welcher Zeit das Tier sich scheinbar vollkommen wohl befindet, fängt die Temperatur an zu steigen, steht am höchsten am Nachmittag und Abend, das Tier ist apathisch und schlaff und frißt nicht; gegen morgen setzen Remissionen ein, und das Tier erscheint gesund. Der Fieberanfall dauert nicht solange wie beim Menschen, nur 5—10 Tage. Abgesehen vom Fieber sind Durchfälle und Gewichtsabnahme die am meisten bemerkbaren Krankheitserscheinungen. Auf eine kurze Periode mit geringem Fieber, normaler

oder sogar subnormaler Temperatur folgt ein zweiter, sehr heftiger Fieberanfall (vide Temperaturkurven I u. II). Nach 30—40 Tagen geht die Temperatur allmählich zurück, und es tritt Heilung ein. Der Tod kann freilich in jedem Stadium der Krankheit unerwarteterweise eintreten. Intrazerebrale Impfungen verursachen meistens eine akutere und tödlichere Infektion, und intrazerebrale Passagen ergeben eine sehr deutliche Virulenzerhöhung. Bei der Sektion kann der Micrococcus Melitensis aus allen Organen und Geweben isoliert werden; die dunkel gefärbte Milz, welche hypertrophisch ist, repräsentiert das einzig abnormal aussehende Organ. In einigen Fällen, wo die Infektion sehr chronisch verlief und wo die Temperatur, wenn auch unregelmäßig, so doch selten über 39 ° C gestiegen war, konnte man den spezifischen Krankheitserreger nur in den Lymphdrüsen und im Urin finden.

Kurve I. Macacus rhesus ♂. Subkutane Impfung.

Kurve II. Macacus rhesus ♂. Intracerebrale Impfung.
Dicke Linie = Temperatur. Dünne Linie = Titer des Serums.

B. **Nager.** Meerschweinchen, Kaninchen. Diese Tiere sind empfindlich gegenüber intraperitonealen, intravenösen, intrakraniellen und subkutanen Injektionen. Bei Benutzung frisch isolierter Stämme des Coccus trägt der Verlauf der Infekiton einen protrahierten Charakter; die Tiere überleben die Impfung 100—200 Tage. Nach wiederholten intrakraniellen Passagen kann die Virulenz so erhöht sein, daß der Tod 24—72 Stunden nach intravenöser, 3—12 Tage nach intraperitonealer und 9—36 Stunden nach intrakranieller Einspritzung stattfindet (Carbone [16], Eyre [26]). Diese zwei Krankheitstypen seien hier kurz beschrieben.

Akute Infektion. Als Repräsentanten des Typus dieser Art der Infektion nimmt man ein Tier an, das einige Tage nach Einverleibung einer mittelgroßen Dosis einer hochvirulenten Kultur oder nach einer großen Dosis einer weniger virulenten Kultur stirbt. Einige Stunden nach der Einspritzung scheint das Tier nicht affiziert und frißt gut, trotzdem die progressiv fortschreitende Gewichtsabnahme, welche

für die Krankheit so sehr charakteristisch ist, schon nach einigen Stunden einsetzt. Zuerst sinkt die Temperatur rapid, um dann wieder zu steigen, und gleichzeitig sitzt das Tier zusammengekauert im Käfig, will nicht fressen, wird immer schwächer, und wenn man es anrührt, treten allgemeine tonische Krämpfe auf. Dieses Stadium der Erregung geht allmählich in das Stadium des Koma über (das Tier kann nur schwer aufgeweckt werden, ein Zustand, in dem es bis 24 Stunden verbleibt), mit subnormaler Temperatur. Dem Tode gehen zuweilen Konvulsionen voran, aber gewöhnlich tritt er ohne Vorzeichen ein (vide Tabelle III). Bei der Sektion sind die Erscheinungen die gleichen, wie sie gewöhnlich bei akuter Septikämie zu bemerken sind; der Mikroorganismus ist in allen Organen und Geweben nachweisbar. Bei männlichen Tieren findet man nach intraperitonealer Infektion beiderseitige purulente Vaginalitis, zusammen mit beginnender Hypertrophie der Hoden.

Chronische Infektion. Nach allen Impfungsarten mit einer sehr kleinen Dosis einer hochvirulenten Kultur oder nach einer ziemlich großen Dosis einer schwachvirulenten Kultur ist der Krankheitsverlauf sehr chronisch; außer progressiver Abmagerung und schwerer Anämie treten weder sehr charakteristische Symptome auf, noch ist die Temperatur besonders alteriert. Die Inkubationszeit dauert 2—3 Tage, ihr folgt eine Periode von 3—6 Tagen, während welcher das Tier merklich krank erscheint, nicht fressen will, in einer Ecke des Käfigs sitzen bleibt, an Gewicht erheblich abnimmt und sehr schwach wird. Das Tier erholt sich dann allmählich, frißt mit Heißhunger, aber trotzdem, daß die Abmagerung aufhört, wird das Anfangsgewicht nie wieder erreicht. Nach einem Intervall von Wochen oder sogar Monaten, während welcher Zeit das Tier, abgesehen von der Abmagerung, vollkommen gesund zu sein scheint, tritt der Tod plötzlich ein.

Kurve III. Meerschweinchen ♂. Intracerebrale Impfung.
Dicke Linie = Temperatur.
Dünne Linie = Titer des Serums.
Punktierte Linie = Gewicht.

Sektion. Kulturen aus der Leber bleiben steril, zuweilen bekommt man spärliches Wachstum des Coccus aus der Milz oder dem Knochenmark; sehr oft sind auch diese Organe steril. Aus den Nieren und dem Urin erhält man gewöhnlich gut wachsende Kulturen des Mikroorganismus.

Ratten und Mäuse. Es ist noch nicht einwandsfrei gelungen, Ratten und Mäuse zu infizieren. Agglutinationsversuche mit dem Serum von etwa 100 Kanalratten, die innerhalb des endemischen Bezirkes gefangen wurden, ergaben negative Resultate.

C. **Huftiere.** Pferde, Maulesel, Kühe, Ziegen, Schafe. Diese Tiere sind ebenfalls empfänglich für die Infektion mit Micrococcus Melitensis. Bei vielen dieser Tiere, welche von der »Mediterranean Fever Commission« in Malta untersucht wurden, fanden sich spezifische Agglutinine im Blute vor, auch wurde der Mircococcus in der Milch nachgewiesen (Horrocks[44], [47]; Kennedy[56], [58]; Shaw [88]; Zammit [109], [110]).

Ziegen können leicht vermittels subkutaner oder intravenöser Injektion infiziert werden; der Micrococcus erscheint nach wechselnden Zeiten in der Milch und im Harn (HORROCKS, KENNEDY & SHAW teilen einige Beobachtungen mit, die dartun, daß die Ziege — wie auch der Affe — per os infiziert werden kann). Klinisch findet man sozusagen keine Infektionszeichen. Die Temperatur ist selten alteriert, das Gewicht nimmt nicht ab, das Fell hat ein normales Aussehen. Zuweilen leidet das Tier an einem kurzen, trockenen Husten, und hier und da fallen die weiblichen Tiere von der Milch.

D. **Karnivoren.** Hunde können ebenfalls leicht vermittels der gewöhnlichen Inokulationsmethoden infiziert werden, aber wie bei den Ziegen fehlen auch hier häufig jegliche klinischen Symptome; zuweilen wird eine Temperaturkurve wie beim Menschen beobachtet.

IV. Klinischer Verlauf.

1. Symptomatologie.

Von allen klinischen Symptomen des Maltafiebers ist das wichtigste und konstanteste die wiederholte Abwechslung von Fieberanfällen mit Perioden mit normaler oder fast normaler Temperatur. Der Typus und die Dauer der Fieberattacke variieren sehr während des Verlaufes der Krankheit; in vielen Fällen ist das Fieber remittierend, in anderen intermittierend, zuweilen ist es fortwährend hoch, in einigen Fällen fortwährend niedrig, und zu jeder Zeit der Krankheit kann ein Fiebertypus den anderen ablösen. Zu bemerken ist noch, daß je nach der Schwere der Symptome die verschiedenen Fälle von Maltafieber oft als akut, subakut und chronisch bezeichnet werden, jedoch ist diese Unterscheidung eine vollkommen willkürliche.

Der Anfang und der Verlauf der Krankheit weisen fast bei jedem Falle Unterschiede auf, infolgedessen ist die Differentialdiagnose zwischen Maltafieber und anderen Krankheiten, wie Typhus, akutem Rheumatismus, Tuberkulose, Malaria und Septikämie, die von anderen Bakterien verursacht werden, namentlich in den Anfangsstadien schwer zu stellen. Einige Fälle verlaufen von Anfang an sehr akut, die Krankheit setzt bei vorher ganz gesunden Personen mit Schüttelfrost ein, von einer Temperaturerhöhung bis 39,5, 40 oder 41,3 ° C begleitet, mit starken Kopfschmerzen (oft hinter dem Augapfel lokalisiert), unbestimmten Schmerzen im ganzen Körper und besonders im Rücken und allgemeinem Unbehagen. Das Gesicht ist gerötet, die Zunge ist entweder in der Mitte mit einem dicken, weißen Belag bedeckt und nur an den Seiten und der Spitze rosa und feucht, oder in selteneren Fällen erscheint sie trocken, braun, glänzend und weist Spalten auf; der Atem ist übelriechend. Während der ersten Tage tritt nicht selten Durchfall auf, der später in Verstopfung übergeht. Der Puls ist gespannt und seine Frequenz gesteigert, aber nicht proportional der Temperaturerhöhung. Die Quantität des Urins ist vermindert, er ist dunkel gefärbt und enthält große Mengen von Harnsäure und Uraten. Dieser Typus des Fiebers geht zuweilen in den »typhösen Zustand« über, und der Tod erfolgt an Herzschwäche oder seltener an Hyperpyrexie; gewöhnlich fällt die Temperatur fast ganz oder fast ganz zur Norm herunter und der Fall nimmt nun den subakuten Typus an (vide Tabelle IV).

Die eigentliche subakute Form hingegen beginnt meistens langsam und allmählich. Während einiger Tage hat der Kranke ein aus-

Kurve IV. C. John, act. 24, Seemann. Genesung.
Dicke Linie = Temperatur. Dünne Linie = Titer des Serums.

Kurve V. W. Bertram, act. 24. Genesung.

gesprochenes, aber doch unbestimmtes Gefühl von Unwohlsein, klagt über leichte Kopfschmerzen, Durst, Verstopfung, gastrische Störungen,

Schmerzen im Rücken, im Nacken und in den Gliedern, die als rheumatisch beschrieben werden, Schlaflosigkeit, Angst und Niedergeschlagenheit. Zunächst folgt eine stetig zunehmende Steigerung der Abendtemperatur auf 39—41,5° C mit morgendlichen Remissionen, dann tritt ein fast ebenso gleichmäßiger Abfall ein, bis die Morgentemperaturen fast normal werden. Die Temperaturabfälle sind fast beständig von profusen Schweißausbrüchen begleitet. Die Dauer dieses initialen Fieberanfalles kann von 1—5 Wochen variieren; nach einem fieberfreien Intervall von 10—14 Tagen, während welcher Zeit die Temperatur ungefähr oder ganz normal bleibt, tritt ein Rückfall ein, der in jeder Hinsicht der ersten Attacke gleicht, nur ist er von kürzerer Dauer und weniger heftig als diese. Dieser Symptomenkomplex wiederholt sich fortwährend, die Krankheitsdauer variiert von 6 Wochen bis zu 6 oder 9 Monaten (vide Tabelle V); in einem vom Verfasser jüngst beobachteten Falle hatte das Fieber mit typischen Anfällen in unregelmäßigen Intervallen 3 Jahre lang gedauert. Schließlich sei noch der ambulatorische Typus, von Shaw beschrieben (87), erwähnt, wo alle Symptome fehlen oder nur Fieber während einiger Tage (37,5° C) auftritt, und wo die einzigen Beweise für das Vorhandensein der Krankheit in der Anwesenheit von Agglutininen im Blut und des spezifischen Erregers (häufig in außerordentlich großer Anzahl) im Urin zu finden sind.

Die hervorragendsten klinischen Symptome sind am besten zu übersehen, wenn sie, wie folgt, unter ihre respektiven Systeme zusammengefaßt werden.

Haut. Während die Temperatur hoch bleibt, ist die Haut heiß und trocken, dagegen treten bei fallender Temperatur häufige und profuse Nachtschweiße ein. Bei lang andauernden Fällen werden die Nägel spröde, brechen leicht und zeigen Querfurchen, die zeitlich ungefähr mit den Fieberanfällen korrespondieren. Die Haare werden ebenfalls spröde, trocken und heller in der Farbe oder grau. Gegen Ende der Krankheit oder während der Rekonvaleszenz fallen die Haare massenhaft aus, später findet meistens, aber nicht immer, vollständige Erneuerung derselben statt.

Subkutane Hämorrhagien, eher dem Typus der Purpura als dem der Petechien angehörend, werden in schweren, akuten Fällen beobachtet und sind gewöhnlich von schlechter prognostischer Bedeutung.

Während der Rekonvaleszenz tritt Desquamation auf; in den meisten Fällen ist sie sehr ausgedehnt, zuweilen nur auf Hände und Füße beschränkt.

Verdauungstractus. Der Zungenrücken ist weißlich belegt, die Ränder und die Spitze sind feucht und rötlich, der Atem ist übelriechend. Der Rachen und die Mandeln sind mehr oder weniger kongestioniert, zuweilen sind die Submaxillar- und Cervicaldrüsen vergrößert und schmerzhaft. Meistens ist Verstopfung vorhanden, aber in einigen schweren und akuten Fällen und meist, wenn das Fieber seinen Höhepunkt erreicht hat, tritt Diarrhöe mit hellgelben, erbsensuppenähnlichen Stühlen auf. Zu Beginn eines Anfalles ist der Appetit schlecht und kapriziös, bleibt aber im Verlaufe der Krankheit im allgemeinen gut, wenn genügende Aufmerksamkeit dem Stuhlgange zugewendet wird; solide Nahrung wird sogar während der Fieberperioden leicht verdaut.

Die Leber ist oft vergrößert; auch die Milz ist mit wenigen Ausnahmen vergrößert und kann leicht palpiert werden, sobald der Rand über den Rippenrand hervortritt; die Milz selbst ist auf der Höhe des Fieberanfalles weich und schmerzhaft, wird aber während der fieberfreien Intervalle wieder fester.

Nervensystem. Der Micrococcus Melitensis und seine Produkte scheinen eine besondere Affinität für das Nervengewebe zu besitzen, und zwar hauptsächlich für die peripheren Nerven; abgesehen davon kann auch das Zentralnervensystem in Mitleidenschaft gezogen werden. Neuritis in irgend einer Form und an irgend einer Stelle wird in wenigstens 50 % der Fälle beobachtet. Die Neuritis, welche meistens den N. ischiad, weniger oft die Nn. axillaris und periton. ergreift, tritt plötzlich und heftig auf; die akuten Symptome gehen schnell vorüber, gewöhnlich innerhalb 24—48 Stunden, und lassen eine subakute oder chronische Affektion des betreffenden Nerven zurück, die noch lange, nachdem in anderer Hinsicht vollständige Besserung eingetreten ist, andauert.

Die Hautreflexe sowohl wie die tiefen Reflexe sind gewöhnlich verstärkt, hyperästhetische Stellen, besonders längs des Verlaufes der affizierten Nerven, sind gar nicht selten; in schweren Fällen ist die Hemmung der Sphinktern aufgehoben. Schlaflosigkeit, Kopfweh, nervöse Schwäche und verminderte geistige Auffassungskraft sind gewöhnliche Folgeerscheinungen des Maltafiebers und kennzeichnen den Einfluß der Krankheit auf das Zentralnervensystem.

Gefäßsystem. Die unregelmäßige Herztätigkeit, welche sich durch Herzklopfen dokumentiert und bei der geringsten Veranlassung auftritt, rührt wahrscheinlich davon her, daß das vasomotorische Nervensystem auch in Mitleidenschaft gezogen worden ist; sie kann vielleicht aber auch durch direkte Irritation des Herzmuskels durch den Mikrococcus und seine im Blute zirkulierenden Produkte verursacht sein. Die Anzahl der Herzschläge ist etwas, wenn auch nicht bedeutend, gesteigert.

Anämie zeigt sich als ziemlich konstantes und andauerndes Symptom. Die Anzahl der roten Blutkörperchen kann bis auf 2800000 per Kubikzentimeter sinken, der Homoglobingehalt nimmt ab, und die weißen Blutkörperchen und speziell die mononuklearen Leukozyten sind relativ und absolut vermehrt.

Gelenke. Ergüsse in die Gelenke, besonders in die Knie- und Schultergelenke, kommen häufig im Verlaufe der Krankheit vor; der spezifische Erreger ist aus der Ergußflüssigkeit isoliert worden (Gilmour[30]; Kennedy[61]). Der sogenannte Rheumatismus, welcher so oft bei Maltafieber beobachtet wird, ist in der Mehrzahl der Fälle nichts anderes als eine Neuritis. Ergüsse in die Sehnenscheiden des Handgelenkes und der Knöchel werden hin und wieder beobachtet.

Harnsystem. Während des Fiebers ist der Urin spärlich, enthält Harnsäure und Urate in Massen und zuweilen Albumin, letzteres jedoch meistens nur in Spuren. In den fieberfreien Perioden und bei den sehr chronisch verlaufenden Fällen ist der Urin gewöhnlich normal.

Geschlechtsapparat. Die sexuelle Sphäre nimmt auch teil an der allgemeinen nervösen Erregbarkeit; Priapismus ist häufig und oft die Ursache von Masturbation. Orchitis und Epidydimitis treten nicht selten als Metastasen leichteren Charakters auf. Bei Frauen wird häufig Amenorrhöe beobachtet; eine synchron verlaufende Schwanger-

schaft wird meist nicht beeinflußt, wenn auch zuweilen Abortus erfolgen kann. Die Laktationsperiode ist öfters verkürzt. Weder Sterilität noch Impotenz sind während oder infolge eines Fieberanfalles beobachtet worden. Nach SCHOULL[80] erfolgt Verlust der Virilität zuweilen nach sehr protrahierter Krankheitsdauer.

Komplikationen. Übermäßig erhöhte Körpertemperatur und Herzschwäche sind die einzigen direkten Komplikationen ernsthafterer Natur. Lungenkongestion als Folge der Herzstörung und Pneumonien werden ebenfalls beobachtet. Pyogene Herde mit Micrococcus Melitensis sind, wenn auch nicht ganz unbekannt, auf keinen Fall sehr häufig (EYRE & FAWCETT[27]).

2. Diagnose.

Die Diagnose des Maltafiebers hat als Basis die Agglutination des spezifischen Micrococcus durch das Serum des Kranken und die Isolierung des Micrococcus Melitensis aus dem Blute, aus der Milzpulpa oder aus dem Urin.

Agglutinationsprobe. Seitdem WRIGHT[103, 105] im Jahre 1897 die Serumreaktion von GRUBER und DURHAM auch auf das Maltafieber angewendet, hat sich diese diagnostische Hilfsmethode sehr eingebürgert. Es ist bewiesen worden, daß die spezifischen Agglutinine vom fünften Krankheitstage an im Blute der Erkrankten auftreten (ALDRIDGE[1]; BASSETT-SMITH[93]; GILMOUR[30]), ja, in Ausnahmefällen, schon am ersten Tage, jedoch verzögert sich zuweilen ihr Auftreten bis Wochen, wenn die Krankheit schon auf der Höhe der Entwicklung steht. Sie sind meistens in größerer Menge vorhanden; ein Titre des Blutes von 1 : 1000 oder 1 : 1500 ist während der ersten Krankheitswoche nicht selten, sogar Sera, die einen Titre 1 : 6000 ergaben, sind beobachtet worden.

Das Serum von gesunden Personen und von Menschen, die an anderen Krankheiten leiden, gibt niemals weder eine partielle Reaktion in der Verdünnung 1 : 20 noch eine vollständige Reaktion mit der Verdünnung 1 : 10 (BIRT & LAMB[6]). Nach WRIGHT wird die Probe am besten ausgeführt, indem kleine Quantitäten einer Emulsion lebender Kokken und verdünnten Serums in ein Kapillar- oder Sedimentierröhrchen (mittels einer kleinen Gummikappe) aspiriert werden. Das Röhrchen wird aus einem Stück Glasrohr hergestellt, man schließt dann das Ende in der Bunsenflamme und läßt die Tube 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach Ablauf dieser Zeit vergleicht man dieselbe mit einem Kontrollpräparat (gleiche Teile Emulsion und Salzlösung oder verdünntes Normalserum); die Mischung in der Kontrollpipette ist opaleszierend und trübe geblieben, während die Mischung in der Pipette, welche das spezifische Serum enthält, im oberen Teile ganz klar ist und am unteren Ende der Flüssigkeitssäule kleine Kügelchen von zusammengeballten Kokken aufweist. Mikroskopisch beobachtet, hebt der Zusatz von spezifischem Serum zu einer Emulsion die vibrierende Bewegung der Kokken auf und veranlaßt sie, in kleineren und größeren Häufchen sich zusammen zu ballen, ähnlich wie bei Zusatz von spezifischem Serum zu Typhusbazillen; die Häufchen sind aber im ersten Falle sehr viel dichter. Die Probe kann auch mit wäßrigen Emulsionen von getöteten Mikrokokken ausgeführt werden, aber unter diesen Umständen ist dieselbe nicht so einwandfrei. Wenn genügend Serum zur Verfügung steht, macht man am besten die Probe indem man je

eine Ose (2 mg) einer lebenden Agarkultur in je 1 ccm der verschiedenen Serumverdünnungen in kleinen Reagensröhrchen emulsioniert. Diagnostisch verwertbar ist nur eine positive Reaktion bei einer Verdünnung 1 : 50—1 : 100 (letztere Verdünnung ist vorzuziehen), innerhalb einer halben Stunde mikroskopisch und innerhalb 3 Stunden makroskopisch wenn ein Reagensröhrchen benutzt wird, oder innerhalb 24 Stunden bei Anwendung einer Pipette. Gewisse Vorsichtsmaßregeln müssen bei Ausführung der Probe beobachtet werden, z. B. die Kultur von Micrococcus Melitensis sollte auf Agar geimpft und bei 37° C im Brutschrank nicht länger als 3 Tage gehalten worden sein; 48 Stunden oder 3 Tage alte Kulturen geben die besten Resultate. Wenn eine Emulsion für die Sedimentierungsprobe hergestellt wird, sollte physiologische Salzlösung zu diesem Zwecke gebraucht werden. Das Serum muß klar und frei von roten Blutkörperchen sein. Zum Zwecke des Vergleiches sollte man nur eine Mischung von gleichen Teilen Emulsion und Normalserum oder Normalsalzlösung benutzen. Hauptsächlich aber muß der Beobachter sich vergegenwärtigen, daß die sogenannten »proagglutinoiden« Zonen häufiger bei Maltafieber vorkommen als z. B. bei Typhus, d. h. ein Serum gibt eine gute Reaktion auf Micrococcus Melitensis in Verdünnungen von 1 : 30, 1 : 40, 1 : 60, 1 : 80, wogegen bei Verdünnungen von 1 : 50 das Zusammenballen der Kokken vollständig ausbleibt. Der Autor hat Fälle beobachtet, wobei vollständige Reaktion bei 1 : 20, 1 : 30 und 1 : 50 auftrat, aber bei 1 : 10 keine. Infolgedessen ist es absolut notwendig, eine Serie von Verdünnungen anzulegen und diese zu beobachten, wenn die Probe zum Zwecke der Diagnose vorgenommen wird.

Schließlich ist noch zu bemerken, daß die Agglutinine noch lange nach der Genesung im Blute anwesend sind, und daß das Serum noch 3—7 oder sogar 10 Jahre nach einer Fieberattacke in Verdünnungen von 1 : 50 und 1 : 100 die Agglutinationsreaktion geben kann.

3. Prognose.

Die Prognose des Maltafiebers ist quoad vitam gut, da die Sterblichkeitsquote nicht 2 % der Fälle übersteigt; hingegen sind die Gesichtspunkte, welche bei Aufstellung einer Prognose bezüglich der Dauer einer Attacke maßgebend sind, durchaus nicht fixiert. Um allgemein zu sprechen, kann man sagen, daß ein Anfall, der mit akuten Symptomen einsetzt, mit einem oder zwei heftigen Fieberanfällen und der von einer hohen Agglutinationsreaktion und von einer allmählichen Zunahme der spezifischen Agglutinine im Blute begleitet ist, von kürzerer Dauer sein wird als Anfälle, wo das Fieber nur leicht und die Agglutinationsreaktion eine niedrige oder eine allmählich an Deutlichkeit abnehmende ist.

4. Pathologische Anatomie.

Sektionsbefund. Die Mortalitätsziffern des Maltafiebers sind sehr niedrig. Die offiziellen Berichte der letzten 5 Jahre, während welcher Zeit die Diagnose der Krankheit allgemein auf der Serumreaktion basiert worden ist, zeigen, daß bei der Besatzung von Malta 2302 Fälle mit 66 Todesfällen vorkamen; die Marine hatte 1557 Fälle mit 22 Todesfällen, d. h. zusammengerechnet 2,8 %. Unter diesen Verhältnissen ist

die Möglichkeit, Sektionsbefunde zu erhalten, nur eine begrenzte; HAYAT[38] konnte 1905 zu Studienzwecken die Details von nur 76 Autopsien erhalten: Malta (67), Palermo (5), Netley (2), Neapel (1) und Padua (1). Während des Jahres 1904 wurden vier tödliche Fälle und während des Jahres 1905 neun tödliche Fälle in Malta von der »Mediterranean Fever Commission (KENNEDY[60]) sorgfältigst untersucht. Die pathologischen Erscheinungen seien in kurzem hier angegeben.

Herz: Das Herz hat gewöhnlich ein normales Aussehen, zuweilen ist der Herzmuskel blaß, weich, schlaff und etwas fettig degeneriert. Micrococcus Melitensis kann aus dem Herzblut isoliert werden, aber nur in spärlicher Anzahl.

Perikardialflüssigkeit: Dieselbe ist oft vermehrt, kann klar oder mit Blut gefärbt sein und enthält meistens den Micrococcus Melitensis.

Lungen: Ödem ist öfters vorhanden mit Anschoppung an der Basis; zuweilen werden kleine bronchopneumatische Herde gefunden.

Die pleuritische Flüssigkeit ist zuweilen in großen Quantitäten vorhanden und rührt seltener von akuter Entzündung her, vielmehr tritt sie infolge von passiver Diffussion auf. Man hat den Micrococcus noch nicht darin gefunden.

Intestinaltractus: Man findet kleine lokalisierte Entzündungsherde im ganzen Verdauungstractus, und zwar nur in der Mucosa und Submucosa; mikroskopisch sieht man eine ausgesprochene Vermehrung der Zellelemente in einigen Fällen im Zusammenhange mit Extravasation roter Blutkörperchen.

MARSTON legt ziemlichen Wert auf diese Symptome ([71]) und nennt deshalb die Krankheit gastrisches, remittierendes Mittelmeerfieber. Bei sehr chronischen Fällen, besonders wenn Diarrhöen eingetreten waren, kann die Schleimhaut oberflächlich nekrotisch sein, mit Bildung von kleinen Ulzerationen; BRUCE hat einen Fall gesehen, wo das Kolon vollständig ulzeriert war. Kulturen aus dem Inhalt des Duodenum, Jejunum, Ileum und Kolon oder aus abgekratztem Material ihrer Wände geben in der Regel keine Resultate wegen der vielen intestinalen Saprophyten.

Leber: Es bestehen Kongestionen, etwas Hypertrophie, das Gewicht ist größer als normal. Micrococcus Melitensis kann aus der Leber isoliert werden.

Die Gallenblase ist meistens erweitert; in der Galle ist der Micrococcus in ziemlicher Anzahl vorhanden.

Milz: Dieses Organ ist immer vergrößert, die Größe und das Gewicht variieren je nach der Schwere des Krankheitsfalles (von etwa 570 g bei sehr akuten Fällen bis 2500 g in langdauernden Fällen). Die Milz ist von tiefroter bis schwarzer Farbe und in der Regel weich und brüchig. Mikroskopische Schnitte zeigen Zunahme des Lymphgewebes und der MALPIGHIschen Körperchen. Der Mikroorganismus kann leicht aus der Milz isoliert werden.

Niere: Zeigt zuweilen Anschoppung, jedoch meistens normales Aussehen. Hier und da ist die Niere hypertrophisch und blaß, ähnlich wie bei der großen weißen Niere der BRIGHTschen Krankheit. Der Micrococcus Melitensis ist in den meisten Fällen, aber nicht ausnahmslos, in diesem Organ zu finden.

Urin: Der Urin ist normal in Aussehen und Farbe, selten enthält er Eiweiß. Micrococcus Melitensis wird häufig, besonders bei langandauernden Fällen gefunden.

Die Mesenterialdrüsen sind öfters vergrößert, von sphärischer Form und zeigen dann einen Durchmesser von 10—12 mm. Die Kapsel ist injiziert, der Inhalt ist halbflüssig und eiterig; aus solchen Drüsen kann man häufig Reinkulturen des Micrococcus Melitensis züchten. In vielen Fällen sehen die Drüsen normal aus und sind steril.

Knochenmark: Das Mark aus den langen Röhrenknochen und auch aus den Rippen sieht normal aus, enthält aber Micrococcus Melitensis öfters in großer Anzahl.

Gehirn und Cerebrospinalflüssigkeit: Letztere ist oft vermehrt; in den Fällen, wo meningitische Symptome auftraten, ist die Menge so bedeutend, daß die Hirnwindungen abgeplattet erscheinen. In den meisten Fällen ist jedoch das Gehirn und die Zerebrospinalflüssigkeit normal. Der Micrococcus scheint nicht vorhanden zu sein.

V. Bakteriologischer Nachweis des Coccus.

1. Milzpunktion.

Da bei Maltafieber der spezifische Erreger konstant in der Milz sich vorfindet, so ergibt der Nachweis dieses Aufenthaltsortes und die Möglichkeit den Coccus aus der Milz zu isolieren die besten Anhaltspunkte für die Diagnose.

Post mortem ist die Isolierung natürlich nicht schwierig.

Intra vitam ist der Entnahmemodus ganz einfach und, wenn vorsichtig ausgeführt, mit gar keiner Gefahr verbunden. Nach gründlicher Desinfektion der über der vergrößerten Milz liegenden Haut wird eine sterile Explorationsnadel von etwa 2 mm Kaliber, adaptiert an eine Spritze, ins Centrum des Organs eingestoßen und eine kleine Quantität Blut mit weicher Pulpa mit der Spritze aufgesogen. Das Material wird vermittels eines L-förmigen Glasstabes auf einer bereitgehaltenen Agarplatte ausgestrichen; mit demselben Glasstab werden dann noch zwei bis drei weitere Platten beschickt und die ganze Serie der Kulturen bei 37° C während 3—7 Tagen bebrütet; nach dieser Zeit sind Kolonien gewachsen, wenn der Coccus überhaupt anwesend ist.

Der Identitätsnachweis des auf diese Weise isolierten Organismus muß, wie folgt, geführt werden:

1. Färbung nach Gram negativ.
2. Herstellbarkeit einer Emulsion mit den Agarkolonien in Salzlösung.
3. Agglutination mit stark verdünntem, spezifischem Serum.
4. Überimpfung auf Lackmusmilch zum Nachweis der Akalibildung.
5. Pathogenität für Meerschweinchen, nach intracerebraler Injektion und Bildung eines Serums, welches authentische Kulturen des Micrococcus Melitensis in Verdünnungen von mindestens 1 : 50 agglutiniert.

2. Untersuchung des Blutes.

Von verschiedenen Forschern ist die Anwesenheit des spezifischen Micrococcus im Blutkreislauf nachgewiesen worden (Gilmour[32, 33]; Shaw[84]; Smith[97]), und zwar in einer Anzahl, die von 1 auf 5 ccm

bis 400 auf 1 ccm variiert, schon am 2. Krankheitstage und sogar bis zum 300. Krankheitstage. Er ist in etwa 68% (Shaw) und 82% (Gilmour) der untersuchten Fälle gefunden worden. Die Kulturen aus dem Blute, unter strengster Asepsis, aus einer Armvene (V. ceph. med. oder V. med. basil.) entnommen, gewähren eine ziemliche Garantie für erfolgreiche Isolierung des spezifischen Micrococcus. Die Menge des Blutes, die hierzu benötigt wird, beträgt 1—5 ccm, da man eine genügende Quantität zur Verfügung haben muß, um eine Reihe von Proben ausführen zu können. Denn die Anzahl der freien Kokken im Blute ist eine kleinere, wenn die Agglutinationskraft desselben hoch ist, als wenn die Serumreaktion bei stärkerer Konzentration auftritt.

Die Aussicht, ein positives Resultat zu erhalten, wird noch größer, wenn das Blut dem Patienten spät am Nachmittag entnommen wird, also zu einer Zeit, wenn seine Temperatur eine höhere ist, als am Morgen. Die anzuwendende Methode besteht darin, daß 5 ccm Blut mit einer sterilen Spritze entzogen werden, die bereits einige Tropfen einer 10proz. Lösung von Nat. citric. enthält; das so entnommene Blut wird in ein Reagenzglas oder einen kleinen Kolben mit 45 ccm Nährbouillon gegossen und gut gemischt. Verschiedene Quantitäten dieser 1 : 10 Blut-Bouillonmischung können zu Bouillonröhrchen zugesetzt (um die minimalste Quantität Blut zu messen, aus welcher der Coccus noch isoliert werden kann) und bei 37° C bebrütet werden. Vom 3. bis zum 10. Bruttage muß je eine Agarschrägplatte von jeder der Bouillonkulturen überimpft und ebenfalls 3—7 Tage im Brutschrank gehalten werden, bevor man ein eventuelles negatives Resultat konstatieren kann. Die Identität der Kolonien muß, wie oben angegeben, bestätigt werden.

3. Urin.

Ungefähr vom 15. Krankheitstage an, in chronischen Fällen gegen Ende eines Anfalles, und während der Rekonvaleszenz, wird der spezifische Coccus in sehr vielen Fällen von den Patienten in wechselnder Menge mit dem scheinbar normalen Urin ausgeschieden. Oberflächenkulturen auf Lackmus-Nutroseplatten aus dem zentrifugierten Niederschlag einer Katheterprobe des Urins genügen, um Reinkulturen des Micrococcus Melitensis zu bekommen.

VI. Immunität und Serumbehandlung.

Soweit bis jetzt bekannt ist, verursacht beim Menschen ein Anfall von Maltafieber eine, wenn auch nicht ganz, so doch fast vollkommene Immunität gegen eine spätere zweite Infektion. Da aber eine sehr langdauernde fieberlose Periode immerhin von einem Rezidiv gefolgt sein kann und da bis zum Jahre 1899 bzw. 1900 die Diagnose nur auf klinischer Basis gestellt werden konnte, ist es verfrüht, eine apodiktische Behauptung darüber aufzustellen.

Prophylaktische Impfung. Bei Versuchstieren, wie Kaninchen und Meerschweinchen, veranlaßt eine länger dauernde Behandlung mit abgetöteten Kulturen des Micrococcus Melitensis das Zustandekommen einer höheren Agglutinationskraft des Blutes, aber solche Injektionen schützen das Tier nicht nur nicht gegen spätere Injektionen lebender, virulenter Kulturen, sondern scheinen in den meisten Fällen das Tier

empfindlicher dafür zu machen. Das einzige bekannte in dieser Richtung am Menschen angestellte Experiment zeigt ähnliche Resultate. Nach verschiedenen vorhergehenden Einspritzungen toter Kulturen des Micrococcus Melitensis wurde einem Menschen eine kleine Quantität lebender Kultur subkutan am Arm eingespritzt; nach 15 Tagen erfolgte eine typische Fieberattacke (Birt & Lamb [6]). Man kann also den prophylaktischen Einspritzungen nicht denselben Wert zusprechen wie z. B. bei der Typhusschutzimpfung, da die experimentellen Beweise dafür fehlen. Nichtsdestoweniger hat der Verfasser in diesem Sommer eine Serie von prophylaktischen Impfungen mit abgetöteten Kulturen an dem Personal der Militär- und Marinespitäler in Malta ausgeführt; es ist zu hoffen, daß man hierdurch weitere Aufschlüsse über diesen Punkt wird gewinnen können.

Schutzserum. 1895 impfte Wright Ziegen und 1896 ein Pferd mit Micrococcus Melitensis, um zu versuchen, ein Serum darzustellen. Es sind etwa 50 Fälle, wie es scheint, mit diesem Pferdeserum behandelt worden (Aldridge [1]; Fitzgerald & Ewart [28]). Die publizierten Fälle geben keine sehr überzeugenden Beweise für die Wirksamkeit eines derartigen Serums.

Bei der Immunisierung von Ziegen und Pferden hat Verfasser bemerkt, daß nach der Injektion lebender Kulturen die Kokken sich im Blute während 4—6 Wochen vorfinden; wenn dem Tiere während dieser Zeit Blut entnommen wird, so kann man die Anwesenheit der lebendigen Kokken durch subkutane Injektion von 10—20 ccm bei Meerschweinchen demonstrieren.

Bei einem Pferde, welches 11 Monate lang behandelt wurde, und zwar zuerst mit abgetöteten, später mit lebenden Kulturen des Micrococcus Melitensis, fand man, daß 0,1 ccm des Serums genügte, um ein Meerschweinchen gegen eine zehnfache tödliche Dosis Gift, die mit dem Gifte zusammen gleichzeitig intracerebral injiziert wurde, zu schützen.

VII. Epidemiologie.

Der größte Teil der Beobachtungen über die Epidemiologie des Maltafiebers ist in Malta selbst angestellt worden; für unsere Zwecke genügt es, die Resultate anzuführen, welche im Laufe der ersten 5 Jahre dieses Jahrhunderts erreicht wurden, also zu einer Zeit, wo man die Frage der Diagnose, die Statistik, Anzahl der Fälle usw. als ziemlich zuverlässig betrachten kann.

Die Resultate können kurz wie folgt zusammengefaßt werden:

Art der Infektion. Man hat den Infektionsmodus noch nicht feststellen können. Die größte Zahl der Fälle würde für die Übertragung der Infektion durch die Milch von Ziegen oder durch Insektenstich sprechen.

Milch. Die Milchversorgung von Malta stammt fast ausschließlich von Ziegen. Als Versuche damit gemacht wurden, um die Anwesenheit spezifischer Agglutinine im Blute der Ziegen zu konstatieren, hat man in wenigstens 40 % der Fälle eine starke Reaktion auf Micrococcus Melitensis gefunden, was als Beweis für eine mehr oder weniger frische Infektion angesehen werden muß; in der Milch von etwa 10 % der Ziegen ist der Mikrococcus vorhanden, meistens in großer Anzahl, sehr wenig mit fremden Saprophyten vermischt und kann sehr leicht isoliert werden.

Nach einer letzthin in Indien stattgehabten Epidemie wurden die eingeborenen Ziegen untersucht; es wurden ähnliche Infektionsbeweise gefunden, wie oben beschrieben. Da nun die Milch sozusagen eine Reinkultur eines sehr infektiösen Organismus darstellt, ist es leicht begreiflich, daß die Eintrittspforte entweder Schnittwunden und andere Verletzungen an den Händen derjenigen sein müssen, die mit der Milch zu tun haben, oder daß ähnliche Läsionen der Schleimhaut des Mundes, des Pharynx oder der Mandeln oder anderer Teile des Ernährungstractus hier in Rechnung zu ziehen seien bei denjenigen Personen, denen die Milch in roher Form als Nahrungsmittel dient. Es ist allerdings auch noch denkbar, daß die Infektion durch die unverletzte Schleimhaut hindurch stattfinden könnte. Andere Nahrungs- und Genußmittel, wie Fleisch, Wasser usw. enthalten, soweit die Erfahrungen reichen, den spezifischen Mikroben nicht, er ist aber in dem einheimischen Rahmkäse, welcher von der Milch infizierter Tiere hergestellt wird, zu finden.

Luft. Die Luft der Zimmer, in welchen Fieberpatienten sich befinden, und die Luft der Latrinen und Kanäle enthalten, soviel bis jetzt feststeht, keinen dieser Mikroben.

Direkte Ansteckung. Die direkte Infektion wird von einzelnen Autoren verneint, und diese Ansicht wird gestützt durch den niemals gelungenen Nachweis des Mikrococcus in der Atmungsluft, dem Speichel und dem Schweiß von Maltafieberpatienten; es sind Fälle konstatiert worden, wo ein krankes Kind mit der Mutter während des Verlaufes der Krankheit zusammengeschlafen hat, ohne daß die Mutter infiziert worden ist. Andererseits spricht das häufige Befallenwerden der Krankenwärter für direkte Infektion.

Indirekte Ansteckung vermittels Kleider, Betten usw., welche mit Urin und Kot beschmiert sind, kann theoretisch als Infektionsmodus zugegeben werden, aber direkte Beweise dafür fehlen.

Insektenstiche. Man hat den Micrococcus Melitensis aus dem Magen jeder der drei Arten Moskitos: Culex, Stegomyia und Acartomyia isolieren können (diese drei Moskitoarten sind in Malta einheimisch). Daraus geht hervor, daß der Micrococcus in den Magen dieser Insekten aufgenommen wird und hier während einer ziemlich langen Zeit persistieren kann. Man hat aber bis jetzt keine experimentellen Beweise dafür erbringen können, daß die Mikrokokken auf einen zweiten Wirt übertragen werden können, trotzdem man gerade durch die Übertragung der Infektion durch Insekten das örtliche und zeitliche Auftreten der Krankheit erklären könnte.

Die Inkubationszeit ist noch nicht genau bestimmt. Unter den Malteser Ärzten nimmt man gewöhnlich 8—10 Tage Inkubationszeit an; englische Ärzte neigen dazu, die Inkubationsperiode bis auf 3 oder noch mehr Wochen auszudehnen. Aus den Militärberichten ersieht man, daß während den letzten 5 Jahren in nur zwei Fällen die Krankheit innerhalb 14 Tagen nach der Ankunft in Malta auftrat, und zwar nach 8 bzw. 11 Tagen. Laboratoriumsinfektionen sind außerhalb der endemischen Grenzen häufig vorgekommen und in solchen Fällen hat die Inkubationsperiode zwischen 5—16 Tagen variiert (Basset-Smith [93]).

Jahreszeit. Trotzdem, innerhalb der endemischen Grenzen Fälle von Maltafieber das ganze Jahr hindurch vorkommen, ist die Anzahl der Fälle am kleinsten während der nassen Jahreszeit von November bis Januar, steigt langsam und stetig während der Zeit Februar-April

und erreicht das Maximum während der heißen und trockenen Monate Juli, August und September, in welchen das Insektenleben sowohl wie der Staub am intensivsten sind (BAXTER[4]; DAVIES[21]; JOHNSTON[52]).

Geschlecht. Es scheint, als ob Frauen bedeutend empfindlicher für die Infektion sind als Männer; Kinder sind immer resistenter. Wenn man die Militärberichte der britischen Armee in Malta nachliest, findet man, daß für Männer 30 %, Frauen 71,6 % und Kinder 19 % als Erkrankungsziffern aufweisen. Die Mortalitätsziffern korrespondieren mit obigen Zahlen, d. h. 3,3 % für Männer, 6,8 % für Frauen und nur 0,8 % für Kinder.

Alter. Abgesehen davon, daß Kinder unter 15 Jahren sehr wenig empfänglich für Maltafieberinfektion sind, ist kein ausgesprochener Zusammenhang zwischen irgend einem bestimmten Alter und der Anzahl der Fälle zu konstatieren.

Dauer des Aufenthaltes in Malta. Die Dauer des Aufenthalts der Fremden in Malta steht im engen Zusammenhang mit der Erkrankungshäufigkeit; die Neuangekommenen geben während ihres ersten Aufenthaltsjahres den größten Prozentsatz hierfür ab. Nach dem 1. Jahre sinkt dieser Prozentsatz mit der Länge des Aufenthaltes bis zum 5. Jahr; nach dieser Zeit steigt er wieder.

Beschäftigung. Die einzige Beschäftigung, welche irgend einen bestimmten Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit aufweist, ist die der Krankenwärter in den Militär- und Marinespitälern von Malta; von diesen werden 15—20 % von der Krankheit befallen.

Literatur.

[1] A. R. ALDRIDGE, A note on the serum reaction of Mediterranean Fever and its treatment by Antitoxic plasma. Lancet, 1898, 1 (1394). — [2] S. G. ALLEN, Some observations on an outbreak of Mediterranean Fever in Malta last year, with special reference to the "Air borne" theory of conveyance of the infection. Journ. R. A. M. C., 1904, 2 (699). — [3] V. BABES, Das Maltafieber. Handb. d. path. Mikroorganismen. Jena 1903 (438). — [4] CHAS. T. BAXTER, Malta Fever in its relation to Meteorological conditions. Health of the Navy, 1903/4 (171). — [5] C. BIRT, Mediterranean Fever in South Africa. Journ. R. A. M. C., 1906, 6 (1). — [6] C. BIRT & G. LAMB, Mediterranean or Malta Fever. Lancet, 1899, 2 (701). — [7] BOILEAU, Remarks on Fever in Malta with cases. Army Med. Reports, 1865. — [8] D. BORELLI, Naples Fever etc. Med. Tim. and Gaz., 1876. — [9] Ders., La febbre di Napoli. Riv. clin. di Bologna, 1877. — [10] BRAULT, La fièvre ondulente à Alger. Arch. gen. de Méd., 1904, 2. — [11] DAVID BRUCE, Note on the discovery of a microorganism in Malta Fever. Practitioner, 1887, 39 (161). — [12] Ders., The Micrococcus of Malta Fever. Ibid., 1888, 40 (241). — [13] Ders., On the etiology of Malta Fever. Army Med. Reports, 1892, 32 (365). — [14] Ders., Sur une nouvelle forme de fièvre rencontrée sur les bords de la Méditerranée. Ann. de l'Inst. Past., 1893, 7 (289). — [15] ALF. BRUNNER, Über Maltafieber. Wiener klin. Woch., 1900. — [16] CARBONE, Un caso di febbre di Malta. Arch. di Scienze med., 1904 (273). — [17] W. COX, Report of a case of Malta Fever. Philad. med. Journ., 1899, 4 (491, 492). — [18] JOSEPH J. CURRY, Malta Fever in the U. S. Army and Navy General Hospital-Hot Springs, Ark, among soldiers and sailors returned from tropical stations; with remarks on the serum reaction in Malta Fever. Journ. med. Research, Boston, 1901, 6 (241). — [19] Ders., The fever of the Philippines. Boston Med. and Surg. Journ., 1901. — [20] F. J. A. DALTON & J. W. H. EYRE, On the resistance of the Micrococcus Melitensis to moist heat. Journ. of Hyg., 1904, 4 (157). — [21] A. M. DAVIES, Report on the prevalence of Mediterranean Fever amongst British troops in Malta, 1905. Reports med. Fever commission, 1906, 4 (105). — [22] DONALDSON, On the diagnosis and causation of faeco-malarial fever. Army Med. Reports, 1876 (238). — [23] G. E. DUFFEY, On rheumatic orchitis as a sequel to fever. Dublin Journal of Med. Science, 1872 (97). — [24] H. E. DURHAM, Ätiologie des Fiebers von Malta. Hyg. Rundschau, 1898, 15 (768). — [25] Ders., Some observations on the Micrococcus Melitensis (of Bruce). Journ. of Path. and Bact., 1899, 5 (377).

— 26 J. W. H. Eyre, Observations on the virulence of Micrococcus Melitensis for the Guinea Pig. Reports Med. Fever Commission, 1905, 2 (67). — 27 J. W. H. Eyre & J. Fawcett, A case of subdiaphragmatic and hepatic abscess consecutive to Mediterranean Fever. Guys Hospital Reports, 1904, 59 (207). — 28 E. D. Fitzgerald, J. Hoggan & Ewart, A case of Malta Fever treated with Malta Fever antitoxin. Lancet, 1899, 1 (1025). — 29 G. Funaro, Étude sur la fièvre méditerranéenne. Bull. de la soc. des scienc. méd. de Tunis, 1902 (169). — 30 R. T. Gilmour, A few notes on the Bacteriology and Pathology of Mediterranean Fever. Health of the Navy, 1902/3 (202). — 31 Ders., The isolation of the Micrococcus Melitensis from the synovial fluid of a knee joint in a patient suffering from Mediterranean Fever. Ibid., 1903/4 (165). — 32 Ders., Description of a method of cultivating the Micrococcus Melitensis from small quantities of peripheral blood and inoculation experiments with the microorganism solated. Reports Med. Fever Commission, 1905, 1 (73). — 33 Ders., Further notes on the isolation of the Micrococcus Melitensis from peripheral blood and experiments on the duration of life of this microbe in earth and water. Ibid., 1906, 4 (3). — 34 A. G. P. Gipps, On Malta Fever. Trans. Epidem. Soc., 1890, 19 (76). — 35 H. M. Gordon, Flagella of Micrococcus Melitensis. Lancet, 1899, 1 (688). — 36 E. Gotschlich, J. C. Kennedy & M. A. Ruffer, The possible infection of man with Micrococcus Melitensis by goat's milk. Journ. R. A. M. C. correspondence), 1906, 6 (113). — 37 W. Hartigan, The duration of Malta Fever. Brit. Med. Journ., 1903, 2 (1272). — 38 I. E. Hayat, Contribution à l'Étude de la Fièvre dite Méditerranéenne (Fièvre de Malta). Thèse Montpellier, 1903. — 39 A. J. Hislop, The geographical distribution of Malta Fever. Brit. med. Journ., 1902, 2 (870). — 40 W. H. Horocks, On the duration of life of the Micrococcus Melitensis outside the body. Reports Med. Fever Commission, 1905, 1 (5). — 41 Ders., Further studies on the saprophytic existence of the Micrococcus Melitensis. Ibid. (14). — 42 Ders., On the recovery of the Micrococcus Melitensis from the urine, faeces and sweat of patients suffering from Mediterranean Fever. Ibid. (21). — 43 Ders., Experiments on the mode of conveyance of the Micrococcus Melitensis to healthy animals. Ibid. (46). — 44 Ders., Preliminary note on goats as a means and propagation of Mediterranean Fever. Ibid., 3 (84). — 45 Ders., On the duration of life of the Micrococcus Melitensis in unsterilised soil. Ibid. (27). — 46 Ders., Contact experiments. Ibid. (32). — 47 W. H. Horocks & J. C. Kennedy, Goats as a means of propagation of Mediterranean Fever. Ibid., 1906, 4 (37). — 48 Dies., Mosquitoes as a means of dissemination of Mediterranean Fever. Ibid. (70). — 49 M. L. Hughes, Mediterranean, Malta or Undulant Fever. Macmillan & Co., 1897. — 50 Ders., Sur une forme de fièvre fréquente sur les côtes de la Mediterranée. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893, 8 (228). — 51 Ders., The Geographical Distribution of Undulant (Malta) Fever. Brit. med. Journ., 1899, 2 (657). — 52 Ralph W. Johnstone, Report upon the general sanitary circumstances of the Maltese Islands, with special reference to the prevalence of Mediterranean Fever therein. Reports Med. Fever Commission, 1905, 2 (3). — 53 M. Kaller, Das Maltafieber in Smyrna. Braumiller 1905. — 54 J. C. Kennedy, On the recovery of Micrococcus Melitensis from the urine of Mediterranean Fever patients. Reports Med. Fever Comission, 1905, 3 (56). — 55 Ders., On the vitality of Micrococcus Melitensis in urine (in which it has been excreted) on cloth, in dust, sterile tap water and sterile milk. Ibid. (71). — 56 Ders., Examination of goats blood for reaction to Mediterranean Fever. Ibid. (91). — 57 Ders., Experiments on Mosquitoes and flies. Ibid., 1906, 4 (83). — 58 Ders., Examination of animals in connection with Mediterranean Fever. Ibid. (185). — 59 Ders., Further mosquito experiments. Ibid. (185). — 60 Ders., Bacteriological examinations of cases of Mediterranean Fever. Ibid., 1906 (92). — 61 Ders., Notes on a case of chronic synovitis or bursitis, due to the organism of Mediterranean Fever. Journ. R. A. M. C., 1904, 2 (178). — 62 Ders., A case of double and simultaneous infection by the organisms of Enteric and Malta Fever. Ibid., 1905, 4 (364). — 63 Ders., Malta Fever in the Military Hospital, Valetta during the years 1897—1904. Ibid., 1905, 4 (634). — 64 Konrich, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, 46 (261). — 65 E. A. Kretz, Ein Fall von Maltafieber durch Agglutination des Micrococcus Melitensis nachträglich diagnostiziert. Wiener klin. Woch., 1897, 49 (1076). — 66 Ders., A case of Malta Fever in which diagnosis was confirmed by agglutination of the Micrococcus Melitensis. Lancet, 1898, 1 (221). — 67 George Lamb & M. Kesava Pai, Mediterranean Fever in India. Isolation of the Micrococcus Melitensis. Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Departments of the Government of India, 1906, 22. — 68 G. Levi, L'orchite, complication de la fièvre méditerranéenne. Bull. des sciences méd. de Tunis, 1903 (169). — 69 J. E. Macleod, A case of purpura haemorrhagica following Malta Fever. Lancet, 1897, 1 (1410). — 70 F. M. Mangin, Malta Fever in England. Journ. R. A.

M. C., 1904, 2 (729). — 71 J. A. MARSTON, Report on Malta Fever. Army Medical Report, 1863, 3 (486). — 72 BRIAN MELLAND, Malta Fever in the Canaries. Brit. med. Journ., 1902, 2 (867). — 73 J. H. MUSSER, Further notes on a case of Malta Fever. A study in serum diagnosis. Philadelphia Med. Journ., 1899, 34 (89). — 74 Ders., Malta Fever. Proc. Path. Soc. of Philadelphia, 1899. — 75 CH. NICOLLÉ, Sur l'existence en Tunisie de la fièvre Méditerranéenne. C. R. Soc. Biol., 1904, 57; ibid., 1905, 59 (240). — 76 Ders., La fièvre méditerranéenne en Tunisie. Presse Méd., 1906, 15. — 77 L. P. PHILIPS, Is Malta Fever peculiar to Malta? Journ. of Trop. Med., 1906, 9 (23). — 78 E. H. ROSS, The prevalence of Mediterranean Fever in Port Said. Journ. R. A. M. C., 1906, 6 (33). — 79 B. SCHEUBE, Mittelmeerfieber. Eulenbergs Encyklop. Jahrbuch. Diseases of warm climates. — 80 E. SCHOULL, De la fièvre méditerranéenne. Bull. de l'Hôpital Civil Français de Tunis, 1903 (61). — 81 E. A. SHAW, Mediterranean Fever. Health of the Navy, 1902/3 (158). — 82 Ders., Some considerations with regard to Mediterranean Fever. Ibid., 1903/4 (158). — 83 Ders., Interim report of experimental work in the investigation of Mediterranean Fever, dealing with Blood, Skin, Sweat, Filtrations, Agglutinating Serum and various inoculations on different animals. Reports Med. Fever Commission, 1905, 1 (95). — 84 Ders., On a quantitative bacteriological examination of the blood of 103 Mediterranean Fever patients. Ibid., 3 (25). — 85 Ders., On the infectivity of the skin, breath and sweat of Mediterranean Fever patients. Ibid. (20). — 86 Ders., On the vitality of Micrococcus Melitensis outside the body in different environments. Ibid., 1905 (43). — 87 Ders., The ambulatory type of case in Mediterranean or Malta Fever. Ibid., 1906, 4 (8). — 88 Ders., Mediterranean Fever in goats, Cows and other animals. Ibid. (16). — 89 G. SICHEL, Mediterranean Fever. Guys Hospital Reports, 1899, 53. — 90 P. W. BASSETT SMITH, Report of Research Work on Mediterranean Fever. Health of the Navy, 1901/2 (131). — 91 Ders., Further notes on the prevalence of Mediterranean Fever. Ibid., 1902/3 (192). — 92 Ders., Further notes on the distribution and etiology of Mediterranean Fever. Ibid., 1903/4 (153). — 93 Ders., The agglutinating properties of the blood in cases of Mediterranean Fever etc. Brit. Med. Journ., 1902, 2 (861). — 94 Ders., Duration of Malta Fever. Ibid., 1903, 2 (1584). — 95 Ders., Some clinical features of Mediterranean Fever with particular reference to cardiac complications. Ibid., 1906, 1 (313). — 96 Ders., On the saprophytic life of Micrococcus Melitensis. Reports Med. Fever Commission, 1905, 2 (63). — 97 Ders., Results of examination for the isolation of Micrococcus Melitensis from the blood, urine and sputum of cases infected with Mediterranean Fever in Haslar Hospital. Ibid., 3 (95). — 98 Ders., A critical examination of the blood of patients in Hospital, to determine if other than Mediterranean Fever sera would agglutinate the Micrococcus Melitensis. Ibid., 1906, 4 (101). — 99 STRONG & MUSGRAVE, The concurrence of Malta Fever in Manilla. Phil. Med., 1900. — 100 S. TOMASELLI, La febbre continua epidemica in Catania. Negli atti dell' Accad. Giorna, 1879, 14. — 101 H. VEALE, Remarks on the cases of fever from Cyprus, Malta and Gibraltar treated at Netley. Army Med. Report, 1881, 21 (260). — 102 A. E. WRIGHT & G. LAMB, Observations bearing on the question of the influence which is exerted by the agglutinins in the affected organism. Lancet, 1889, 2 (172). — 103 A. E. WRIGHT & B. SEMPLE, On the employment of dead bacteria in the serum diagnosis of Typhoid and Malta Fever. Brit. Med. Journ., 1897, 1 (1214). — 104 Dies., Note on the technique of serum diagnosis of acute specific fevers. Ibid. (139 and 258). — 105 A. E. WRIGHT & F. SMITH, On the application of the serum test to the differential diagnosis of Typhoid and Malta Fever. Lancet, 1897, 1 (656). — 106 TEM. ZAMMIT, The serum diagnosis of Malta Fever. Brit. Med. Journ., 1900, 1 (315). — 107 Ders., Mediterranean Fever from a sanitary point of view. Journ. of State Med., 1902, 10 (399). — 108 Ders., Isolation of the Micrococcus Melitensis from the blood. Reports Med. Fever Commission, 1905, 1 (88). — 109 Ders., A preliminary note on the examination of the blood of goats suffering from Mediterranean Fever. Ibid., 3 (83). — 110 Ders., An examination of goats in Malta, with a view to ascertain to what extent they are infected with Mediterranean Fever. Ibid., 1906, 4 (96).

XIV.

Lyssa.

Von

Professor Dr. P. Frosch
in Berlin.

Mit 2 Figuren im Text.

I. Die Negrischen Körperchen.

1. Morphologie und Vorkommen.

Unter den neueren Arbeiten auf dem Gebiete der Lyssaforschung beanspruchen in wissenschaftlicher wie praktischer Hinsicht diejenigen erhöhtes Interesse, die an die schöne und wichtige Entdeckung von Negri (1903) anknüpfen. Wollte es doch fast scheinen, als ob der Erreger dieser schrecklichen Krankheit dem Dunkel entrissen werden soll, das ihn so lange und hartnäckig den besten Forschern und Kennern dieses Spezialgebietes verborgen hielt. Und wenn das tatsächlich gelungen wäre, wenn der überzeugende und unanfechtbare Beweis für die Protozoen- (oder Parasiten)natur der sogenannten Negrischen Körperchen vorläge, so hätte vielleicet nicht nur die Ätiologie der Lyssa die langgesuchte Aufklärung gefunden. Auch für andere Infektionskrankheiten wäre durch die Entdeckung eines parasitären Protozoons mit jedenfalls ganz eigenartigem Entwicklungsgange eine, vielleicht weittragende Perspektive eröffnet.

Die seit der ersten kurzen Darstellung der Negrischen Befunde in diesem Handbuche, Bd. IV, S. 1271 u. 72, erschienenen zahlreichen, überwiegend bestätigenden Arbeiten über den Gegenstand lassen folgendes erkennen. Als feststehend gegenwärtig darf gelten, was der Entdecker hinsichtlich der Form, Größe und Struktur dieser Gebilde, über ihre Verteilung im Körper, Zeit ihres Auftretens und ihre ausschließliche Beschränkung auf die Wutkrankheit schon in seiner ersten Mitteilung angab. Es stellen also die Negrischen Körperchen (wie beifolgende Abbildung zeigt, vgl. die beigegebenen Figuren) ganz eigenartige Gebilde dar, die, von Zellkernen oder Zellbestandteilen deutlich unterscheidbar, sich als Einlagerungen im Körper und den Fortsätzen der Ganglienzellen vorfinden. Die Gestalt paßt sich je nach der Lage in der Zelle der Kontur an, ist also rundlich, oval oder elliptisch gestreckt, zuweilen auch plump dreieckig oder birnförmig, wobei Übergänge und Verbindung zwischen diesen Formen beobachtet werden. Die Größe

schwankt in extremis zwischen 1—27 μ, beträgt aber im Durchschnitt bei Hunden 4—10 μ. NEGRI gruppiert die Körperchen je nach der Größe folgendermaßen:

kleinere Formen	1— 5 μ Längsdurchmesser		
mittlere »	10—15 μ	»	
große »	22—23 μ	»	, 6,5 μ Querdurchmesser
größte »	27 μ	»	, 5,0 μ »

Letztere beide Kategorien sind seltener und mehr bei größeren Tieren, Hunden, Kühen usw. zu finden, beim Kaninchen kommen regelmäßig nur kleinere Formen von 3—5 μ Durchmesser vor. Neben der Tierart scheint auch die Lokalisation, der Infektionsmodus und die Art des Impfstoffes die Größe der Formen zu beeinflussen, insofern die großen und größten Formen überwiegend nur im Ammonshorn gefunden werden, andererseits die künstliche Infektion mit Straßenwut größere Formen zur Erscheinung bringt, als die natürliche Infektion mit demselben Virus oder dem Virus fixe, die beide nur die mittleren und kleinen Formen zu zeitigen pflegen. Wie die Größe, so schwankt auch die Anzahl der in den einzelnen Zellen vorhandenen Einschlüsse (zwischen 1—6 und darüber), die ebensowohl im Zelleib, neben dem wohlerhaltenen Zellkern, wie entfernt davon in der Substanz der durch sie hervorgewölbten Zellfortsätze angetroffen werden. Die Ursachen für das Mehr oder Weniger in dieser Hinsicht sind ebensowenig bekannt, wie für die Schwankung im Gesamtgehalt der einzelnen Teile des Zentralnervensystems an diesen Körperchen, die oft erstaunlich reichlich, mitunter nur vereinzelt nach längerem Absuchen mehrerer Schnitte gefunden werden können. Doch pflegt im allgemeinen mit fortschreitender Krankheit auch die Anzahl der Gebilde zuzunehmen.

Diese durch ihre Gestalt, Lage und Struktur gut charakterisierten Körperchen finden sich, wie sehr zahlreiche Untersuchungen und Kontrolle ergeben haben, nur bei der Wutkrankheit — natürlicher oder experimenteller. — Doch nicht in allen Organen des Körpers, so nicht in der Speicheldrüse und in den peripheren Nerven, sondern nur im Zentralnervensystem, und auch in diesem nicht in gleichmäßiger Verteilung, sondern beschränkt auf ganz bestimmte Teile, unter denen das Ammonshorn eine auffallend bevorzugte Stellung einnimmt. Aber selbst in diesem ist die Lokalisation der Körperchen keine allgemeine, sondern auch hier gibt es einen locus praedilectionis, und zwar die Gegend, wo die Pyramidenzellen des Ammonshornes mit denen der Fimbrie zusammenstoßen (BOHNE). Hier und in den benachbarten großen Ganglienzellen finden sie sich durchschnittlich am reichlichsten, um weiterhin an Zahl abzunehmen. Im Ammonshorn sind diese Körperchen wohl immer gefunden worden, während für die übrigen Teile des Zentralnervensystems im wesentlichen zwar Bestätigung der Angaben von NEGRI erfolgt ist jedoch eine gleiche Konstanz des Auftretens nicht zu bestehen scheint. Derartige Teile sind: die PURKINJEschen Zellen des Kleinhirns, die Ganglienzellen der Hirnrinde, der Brückenkerne, der Medulla oblongata, das Ganglion Gasseri und die Spinalganglien.

Noch am zahlreichsten liegen Bestätigungen vor für das Auftreten dieser Körperchen in den PURKINJEschen Zellen und in der Hirnrinde, so daß auch für diese Teile ein nahezu regelmäßiges Vorkommen angenommen werden kann, obschon die Anzahl nicht so reichlich zu sein pflegt, wie im Ammonshorn. Außerdem, aber nicht übereinstimmend,

ist das Auftreten in den Brückenkernen (Negri), der Medulla oblongata (Negri), dem Ganglion Gasseri (Negri, Luzzani, Pace) und den Spinalganglien angegeben; ferner auch in den Rückenmarksganglienzellen, doch hier nur spärlich. Auf die Verteilung der Körperchen in den Organen kann auch der Infektionsmodus Einfluß haben. Während die bisher geschilderte Verteilung bei subduraler Einimpfung mit Straßenwut bzw. bei natürlicher Infektion gefunden wird, traf Negri bei Einimpfung des Straßengiftes in den Nervus ischiadicus seine Körperchen reichlich in sämtlichen Spinalganglien dieser Gegend und in den Nervenzellen des Rückenmarks bis zum Bulbus ziemlich häufig an, von da ab aufwärts an Zahl abnehmend. Allerdings war dieser Befund nicht konstant; auch bei diesem Impfmodus tritt nach den Versuchen von Negri, Bertarelli u. a. die oben geschilderte Art der Lokalisation im Ammonshorn, Hirnrinde und Kleinhirn häufig auf.

Bei diesen Untersuchungen über die Lokalisation der Negrischen Körperchen besteht nun eine durch morphologische Verhältnisse bedingte Schwierigkeit, die vielleicht die vorhandenen Differenzen erklärt. Während es leicht ist, die großen und mittelgroßen, strukturbesitzenden Negrischen Körperchen in geeignet gefärbten Präparaten mit aller Bestimmtheit zu erkennen, fehlt diese Sicherheit, sobald es sich um frisch untersuchtes ungefärbtes Material oder bei gefärbtem Materiale um die kleinen und kleinsten dieser Gebilde handelt, namentlich, wenn sie spärlich vorhanden sind, ohne daß gleichzeitig anwesende, größere Formen einen Rückhalt bieten. Aus diesem Grunde sind auch die positiven Angaben über das Vorkommen Negrischer Körperchen nach Impfung mit Virus fixe spärlich, die Mehrzahl der Beobachter hat negatives Resultat zu verzeichnen. Doch kann an der Tatsache selbst nicht gezweifelt werden auf Grund der wiederholten positiven Ergebnisse zuverlässiger Beobachter (Negri, Bertarelli u. a.). In der Regel sind bei dieser Art Impfung die Körperchen bedeutend kleiner und nicht zahlreich, ihre Struktur nur bei sorgfältigster Färbung und Differenzierung zu erkennen. Als Ursache dieser Erscheinung könnte angenommen werden, daß der kurze Krankheitsverlauf den Körperchen nicht die zur vollen Entwicklung und Vermehrung nötige Zeit gewährt. Bongiovanni hat deshalb den Krankheitsverlauf bei Impfung mit Virus fixe künstlich durch entsprechende Radiumbehandlung bei acht Kaninchen auf 8—51 Tage verlängert, konnte jedoch auch so die Negri-Körperchen im Ammonshorn, dem Ganglion Gasseri und dem Kleinhirn nicht auffinden.

Eine andere Erklärung scheinen die Versuche von Schiffmann zu geben, der ebenfalls bei mit Virus fixe (713.—775. Passage) geimpften Tieren die Negri-Körper vermißte. Schiffmann beobachtete bei der fortgesetzten Passage des Straßenwutvirus von Tier zu Tier eine Abnahme der komplexen, dann auch der einfachen und punktförmigen Körperchen zuerst im Ammonshorn, dann in dem Kleinhirn usw. bis zum völligen Verschwinden aller dieser Gebilde nach der 40.—45 Passage.

Die Versuche von Schiffmann lassen sich jedoch nicht vereinigen mit dem tatsächlich beobachteten Vorkommen deutlich erkennbarer Negrischer Körperchen bei mit Virus fixe geimpften Tieren, so daß wohl andere Gründe ausschlaggebend sind, die weiterhin besprochen werden.

Reichlich sind die Angaben über die verschiedenen Tierarten, bei denen die Negri-Körperchen gefunden wurden. Wenn hierbei das Ammonshorn als die Hauptfundstätte und daneben Hirnrinde und Klein-

hirn als meist begünstigte Plätze berücksichtigt werden, so fehlt fast keine von den Tierarten, die für gewöhnlich spontan erkranken, oder künstlich wutkrank gemacht werden können. So Hunde, Katzen, Rinder, Pferde, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse u. a. Von Negri auch bei Gänsen. Verhältnismäßig zahlreich sind die positiven Befunde bei Menschen. Der erste stammt von Negri selbst und betrifft das jahrelang konservierte Kleinhirn einer an Lyssa verstorbenen Frau. Daran schlossen sich Beobachtungen von L. Luzzani (ein Fall), Bertarelli-Volpino (ein Fall), Zaccaria (ein Fall), Pace (vier Fälle), Bohne (vier Fälle), Schiffmann (zwei Fälle) und Williams & Lowden (drei Fälle). Von allen diesen Autoren sind die Körperchen im Ammonshorn, der Hirnrinde und im Kleinhirn gefunden, von einigen außerdem im Gangl. Gasseri, Gangl. nodos. Nervi vagi (Luzzani), Zerebrospinalganglien (Pace), Medulla oblongata, Ala cinerea und Thalamus opticus (Bohne). Abweichend von den Befunden Negris (beim Hunde) sind die Negrischen Körperchen bis jetzt noch nicht in den Brückenkernen und dem Rückenmarke nachgewiesen. Von Maas und Abba & Bormanns ist je ein Fall menschlicher Wutkrankheit untersucht, bei denen sich Negrische Körperchen nicht vorfanden. In dem Falle von Abba & Bormanns waren auch die Tierimpfungen mit diesem Materiale negativ, und das negative Resultat von Maas könnte vielleicht auf technische Schwierigkeiten zurückzuführen sein. Diese negativen Resultate dürfen nicht übermäßig befremden, da auch bei sicher wutkranken Tieren nach den Mitteilungen aller Untersucher in einem gewissen kleinen Prozentsatz die spezifischen Gebilde nicht gefunden werden.

Gestalt, Struktur und Größe der beim Menschen gefundenen Körperchen bieten keine Besonderheiten. Die Größe schwankt nach der Angabe der zitierten Autoren zwischen 2—8 μ durchschnittlich 5 μ, entspricht also nach der Negrischen Einteilung den kleinen bis mittleren beim Hunde beobachteten Formen.

Die Beobachtung dieser Negrischen Körperchen im ungefärbten, frischen Material ist nun außer Negri wohl nur sehr wenigen Beobachtern gelungen und wohl nur bei den großen und größten Formen möglich, wegen der nicht unbeträchtlichen Schwierigkeit, sie von den teils zerfallenen oder in der Untersuchungsflüssigkeit sich stark verändernden Zell- und Nervenfasern, Myelintropfen usw. sicher zu unterscheiden. Um so leichter und bequemer gelingt der Nachweis in gefärbten Präparaten. Schon Negri betont die leichte Darstellbarkeit bei genügender Zeitdauer der Färbung (mit Hämotoxylin allein oder zusammen mit Eosin oder mit Saffranin [Foà] allein, ferner nach der Methode von Russel-Biondischem Farbgemisch u. a. m.). Soweit es sich nur um das Auffinden der Formen und den Nachweis einer Struktur in ihnen handelt, hat sich von allen Methoden am meisten die ebenfalls schon von Negri empfohlene Färbung mit Methylblau-Eosin nach Mann eingebürgert. Daneben wird noch die Färbung nach Giemsa oder Mallory empfohlen. Für besondere Zwecke, so für die Schnelldiagnose oder das Studium der feineren Strukturauflösung, sind von verschiedenen Autoren bestimmte Fixations- und Färbeverfahren angewandt und empfohlen, die weiterhin beschrieben werden sollen.

Besondere Aufmerksamkeit wurde in einer Anzahl eigens auf diesen Punkt gerichteter Untersuchungen dem zeitlichen Auftreten gewidmet, namentlich der Bestimmung, wann im Verlaufe der Krankheit die Negrischen Körperchen am frühesten nachweisbar sind. Derartige

Feststellungen sind natürlich für Natur und Herkunft sowie die ätiologische Würdigung dieser eigenartigen Gebilde von Wichtigkeit. Die ersten Versuche machte Negri an Kaninchen, die intraokulär mit Straßenwutgift geimpft waren, das einen 18—19tägigen Krankheitsverlauf bewirkte. Am 13. und 14. Tage, kurz vor Ausbruch der ersten Symptome, der am 15. Tage erfolgte, fanden sich kleine Körperchen in spärlicher Anzahl. Am 15. Tage, gleichzeitig mit den ersten schwachen Symptomen, waren sie zahlreicher und nahmen von da ab an Zahl und Größe im Ammonshorn deutlich zu. Spätere an Hunden ausgeführte Impfungen mit Straßengift verschiedener Herkunft und verschiedener Virulenz ergaben gleichfalls, daß gleichzeitig mit den ersten Symptomen der Wut deutliche nach Gestalt und Struktur unverkennbare Körperchen auftreten, und zwar zuerst im Ammonshorn. Es kann deshalb bei starkem Virus bereits am 10. und 11. Tage ein positiver Befund erhoben werden, während gewöhnlich etwa der 13.—15. Tag als der früheste Zeitpunkt sich ergeben wird. Zu dem gleichen Gesetz kam Bertarelli, der außerdem noch feststellte, daß bereits 4 Tage vor den ersten Symptomen, also auch vor dem Auftreten der Körperchen, das Ammonshorn bereits infektiös wirkt (auch bei Impfung in dem Nervus ischiadicus)*).

Diese Feststellung, daß die Negrischen Körperchen in der Inkubationszeit der Wut zu fehlen scheinen und sogar noch dann, wenn ihre Prädilektionsstelle, das Ammonshorn, bereits infektiös sich erweist, könnte leicht als ein Beweis gegen ihre ätiologische Auffassung ausgelegt werden und ist wiederholt auch neben anderen Gründen von den Gegnern dieser Auffassung geltend gemacht worden.

Über den feineren Bau, die innere, anscheinend sehr komplizierte und noch nicht definitiv aufgeklärte Struktur liegen eingehende Untersuchungen in erster Linie von Negri und Volpino vor. Beide divergieren zwar hinsichtlich der feinsten Details und dementsprechend auch der Deutung dieser Befunde, stimmen jedoch in der Deutung der parasitären Natur der Gebilde überein.

In den meisten Negrischen Körperchen, sowohl den großen wie den kleinen Formen, finden sich nach Negri — und diese Beobachtungen können für bestätigt gelten — zweierlei Arten von Körperchen: erstlich kleine, rundliche, lichtbrechende Körperchen, die sog. kleinen Innenformationen, und zweitens größere, ovale oder längliche Körper, die nicht lichtbrechend sind, vielmehr ein wie fein granuliertes Aussehen darbieten, die großen Innenformationen. Die Mehrzahl der Negrischen Körperchen enthält nur eine zentral oder exzentrisch gelegene große Innenformation, um die sich in wechselnder, meist der Größe der Negrischen Körperchen entsprechender Anzahl die kleinen Innenformationen gruppieren. In den größeren Körperchen finden sich oft 20—30, in den kleineren zwei bis vier und in den allerkleinsten oft nur eins dieser Gebilde. Daneben finden sich aber auch Körperchen, die lediglich mit den kleinen Innenformationen gefüllt sind oder solche, die mehr wie eine, und zwar zwei bis vier der großen Innenformationen besitzen. Bei der Färbung nach Mann heben sich diese Innenforma-

*) Williams & Lowden wollen die Negrischen Körperchen schon verhältnismäßig viel früher gesehen haben, nämlich am 4. Tage nach Impfung mit Virus fixe und am 7. nach der mit Straßenwut. Die erst vor kurzem erschienene Arbeit weicht auch in anderen wichtigen Punkten von den Resultaten bewährter Forscher, in erster Linie von Negri selbst, ab, so daß Nachprüfung und Bestätigung abzuwarten ist.

tionen als schwach rosarot, zuweilen auch blau gefärbte Gebilde von dem eine starke, leicht bläuliche Eosinfärbung annehmenden Gesamtkörper ab. Zwischen den großen und kleinen Innenformationen lassen sich nach Negri mitunter Übergänge finden. Selbstverständlich setzt ein derartiger Befund geeignete Fixierung des Materiales und sorgfältige, durch Übung zu erwerbende Differenzierung der nach Mann gefärbten Schnitte voraus. Der feinere Bau der Negrischen Körperchen ist jedoch hiermit nicht erschöpft. Bei Anwendung entsprechender Methoden können beide Arten von Innenformationen auch ihrerseits noch eine eigene Struktur enthüllen.

Als geeignete Fixierungsflüssigkeit wird von Negri zu diesem Zweck essigsaurer Sublimatalkohol, oder besser die Mischung von gesättigter wäßriger Sublimatlösung mit Alkohol zu gleichen Teilen angegeben, und als Farbflüssigkeit entweder Ehrlichs saures Hämatoxylin oder das Apáthysche Hämatein I A, bei genügend langer Einwirkung hoher Temperatur (35—45 °).

Hierbei färben sich im selben Schnitt eine Anzahl der Innenformationen gleichmäßig und stark, andere aber bleiben fast völlig ungefärbt bis auf einige intensiv mit Hämatoxylin gefärbte Körnchen, die namentlich in den großen Innenformationen durch ihre Lage und ihre Umrisse an Kernsubstanz erinnern. In manchen dieser großen Innenformationen konnte Negri deutlich einen ungefärbten, schmalen peripherischen Ring erkennen, der die kompakte und gleichmäßig gefärbte chromatische Substanz umgab; in anderen aber löste sich diese chromatische Masse in Fäden oder blockähnliche Einzelteile mehr oder minder vollständig auf, so daß neben allen Übergängen auch Formen gesehen wurden, die innerhalb des ungefärbten Ringes die Zusammensetzung der chromatischen Substanz aus einem mehr weniger deutlichen Fadengewirr vermuten ließen. Derartige Bilder hat Negri ebenso beim Hunde wie beim Rinde gefunden, bei letzterem deutlicher und leichter wegen der größeren Formen der Gesamtgebilde. Auf Grund der morphologischen Verhältnisse und der chemischen Affinität zu Kernfarbstoffen steht Negri nicht an, die großen wie kleinen Innenformationen als Kerne der Körperchen, diese selbst also als Zellen anzusprechen. In dieser Auffassung sieht sich Negri bestärkt durch noch weitere Beobachtungen am gefärbten Präparate, die auf einen Entwicklungskreislauf dieser Innenformationen hindeuten, der in letzter Linie mit der Bildung von Sporen abzuschließen scheint. Bei im ganzen drei mit Straßenwut geimpften Rindern, besonders deutlich und überzeugend bei einem von diesen, einer 18 Tage nach der Impfung gestorbenen Kuh, konnte Negri neben den Formen vom üblichen Aussehen — enthaltend große und kleine Innenformationen — auch solche darstellen oder auffinden, die, nach Mann gefärbt, ein ganz abweichendes, bis dahin nicht beobachtetes Bild darboten. Die Innenformationen fehlten, das ganze Gebilde erschien dafür gleichmäßig gekörnt und ausgefüllt durch eine große Menge allerkleinster lichtbrechender Körnchen. Formen von diesem Aussehen fanden sich reichlich im Ammonshorn und noch zahlreicher in der Hirnrinde, überall den nahezu gleichen Anblick darbietend. Bei Anwendung der Heidenhainschen Eisenhämatoxylinmethode wurde die Differenzierung noch schärfer. Die feinsten Körnchen stellten sich dar als kurze, feinste Fädchen, die kürzer als 1 μ und von fast unmeßbarer Breite, entweder gerade oder leicht gekrümmte, halbmond-, sichel- oder kommaförmige Gestalt be-

saßen. Diese Elemente nun möchte Negri aus Analogiegründen für die Sporen des als parasitäres Protozoon aufgefaßten Körperchen halten.

Die feinere Struktur der Negrischen Körperchen hat ebenfalls mit verschiedenen Färbmethoden Volpino zu ergründen gesucht. Bei Färbung mit Laveranscher oder Ehrlichscher Farblösung fand Volpino, daß das Negrische Körperchen aus einer homogenen, strukturlosen Grundsubstanz besteht, eingeschlossen in eine dünne hyaline und glänzende Membran. In der Grundsubstanz liegen die großen und kleinen Innenformationen, die selbst nur schwach (rosa) oder überhaupt nicht gefärbt, in ihrem Innern einzelne oder zu mehreren ganz winzig feine Körperchen enthalten, die basische und Kernfarben (Methylenblau oder

Fig. 1. Querschnitt durch das Ammonshorn eines subdural mit Straßenvirus infizierten, am 15. Tage gestorbenen Hundes. Abbildung nach Negri, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43, S. 528, Taf. V, 4.

Hämatoxylin) intensiv annehmen und dabei entweder als Punkte, Ringe oder Stäbchen erscheinen. Später bediente sich Volpino einer langsamen Färbung mit Pikrokarmin + alkal. Methylenblau und nachfolgender Differenzierung mit Pikrinalkohol, nach besonderer Methode (Revista d'Igiene 1905), um namentlich den feineren Bau dieser letzterwähnten Gebilde zu ergründen, die er je nach ihrer Lage im Negrischen Körperchen einteilt in: 1. Zentralkörperchen, gewöhnlich von größerem Ausmaß, 3—4 μ bei Hunden und 2. peripherische Körperchen, sehr klein bis punktförmig (0,2—0,3 μ). Sie liegen in den Innenformationen, die bei dieser Methode farblos bleiben und von Volpino als Vakuolen des Negrischen Körperchens gedeutet werden, das selber

tief gelb gefärbt erscheint, während die Kerne des Gewebes rot und das Protoplasma rotgelb tingiert sind. Die Zentralkörperchen ihrerseits lassen wieder eine Zusammensetzung erkennen aus einer homogenen oder gelblichrot sich färbenden Substanz, deren Grenzen die Form des Zentralkörperchen bestimmen, und eingelagerten, körnigen, stark dunkelschwarzblau gefärbten, basophilen Elementen. Letztere sind in wechselnder Größe und Anzahl vorhanden und hieraus, in Verbindung mit ihrer Lage im Innern des Zentralkörperchens, glaubt VOLPINO auf eine Art Evolutionszyklus schließen zu dürfen. Je nach der Größe der NEGRIschen Körperchen, der Zahl der eingelagerten Zentralkörperchen, die sich in verschiedenen Phasen dieses Evolutionszyklus befinden, er-

Fig. 2. Parasitäre Gebilde — in frischem Zustande — aus dem Ammonshorn eines 15 Tage nach der subduralen Inokulation mit Straßenvirus gestorbenen Hundes. Abbildung nach NEGRI, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43, S. 528, Taf. V, 4.

geben sich nun sehr verschiedene und eigenartige Bilder der befallenen Nervenzellen.

Die Befunde von NEGRI und VOLPINO bezügl. der inneren Struktur der NEGRIschen Körperchen sind von anderen Untersuchern, D'AMATO, BANDINI, MARESCH, BOHNE, SCHIFFMANN, WILLIAMS, LOWDEN*), mehr-

*) Auch die Untersuchung von WILLIAMS und LOWDEN führen, wenn hier nur das Tatsächliche berücksichtigt bleibt, nicht über diesen Punkt hinaus, daß innerhalb der NEGRIschen Körperchen große und kleine Innenformationen vorhanden sind, die eine weitere Differenzierung gestatten. Die Verfasser haben im übrigen ihre Resultate nicht an Schnitten, sondern mittels der Ausstrichmethode erlangt, die sich anderen Untersuchern nicht bewährt hat.

fach bestätigt worden, soweit es sich eben darum handelt, daß in den NEGRIschen Körperchen Gebilde verschiedener Größe darstellbar sind, die je nach der gewählten Färbemethode bald als schwach gefärbte Elemente oder ungefärbte Vakuolen auftreten, sowie weiter, daß in diesen Innenformationen mit passenden Farbstoffen stark tingibele feinste Elemente, punkt-, ring-, stäbchen- oder hantelförmig, nachweisbar sind.

Für das Studium und den Nachweis der NEGRIschen Körperchen sind eine Anzahl von Färbemethoden angegeben, die zum Teil schon aufgeführt sind. Handelt es sich nur um die einfache Darstellung der Körperchen mit den Innenformationen, so dürfte die Färbung nach MANN (Rezept*) oder eine ähnliche Kombination von Methylenblau mit Eosin (MALLORY) genügen. Für die feinere Differenzierung wird in Vorschlag gebracht, die Färbung nach APÁTHY, EHRLICH, NEGRI, LAVERAN, HEIDENHAIN, die VOLPINOsche Pikrokarmin-Methylenblaumethode, die von HELD modifizierte NISSLsche Granulafärbung mit Erythrosin-Seifenmethylenblau (BOHNE) endlich das Silberimprägnationsverfahren von BIELSCHOFSKY (MARESCH). Sehr wahrscheinlich wird das Arsenal der feineren histologischen Färbemethoden noch andere ebenso brauchbare Verfahren für diese Zwecke besitzen. Wichtig ist auch die Wahl der Fixierungsflüssigkeit. Hierfür scheint sich neben der von NEGRI und VOLPINO bevorzugten Fixation des Schnittmateriales in essigsaurem Sublimatalkohol, besonders die ZENKERsche Flüssigkeit zu eignen, die nicht zu lange einwirken darf (SCHIFFMANN, WILLIAMS, LOWDEN). Auch Osmiumsäure (ABBA, BORMANN), Azeton (BOHNE) sind empfohlen und mit Erfolg angewandt.

Andere Färbemethoden betreffen den Nachweis der NEGRIschen Körperchen zu diagnostischen Zwecken werden später Erledigung finden.

2. Die Natur der Negrischen Körperchen.

Es erscheint leicht begreiflich und auch nicht ganz ungerechtfertigt, wenn das konstante Vorkommen so eigenartiger und mit einer, man darf wohl sagen, typischen Struktur begabter Körperchen gerade im Sitz der Krankheit im Zentralnervensystem zum mindesten dem glücklichen Entdecker den Gedanken an die ätiologische Bedeutung dieser Gebilde aufdrängte. In der Tat hat NEGRI bereits in seinen ersten Mitteilungen sich auf diesen Standpunkt gestellt und ihn in allen seinen späteren Untersuchungen über den feineren Bau der Körperchen bestimmt und entschieden vertreten. In dieser ätiologischen Deutung der NEGRIschen Körperchen sind ihm gleich rückhaltlos VOLPINO, DADDI und WILLIAMS-LOWDEN u. a. gefolgt, wobei jedoch im einzelnen zwischen NEGRI und VOLPINO eine grundsätzliche Differenz besteht. Wie erörtert, fasst NEGRI das Körperchen selbst als das Protozoon und die großen wie kleinen Innenformationen als Kerne dieses Protozoon auf; nach VOLPINO stellen die in den Vakuolen der NEGRIschen Körperchen liegenden Zentralkörper die eigentlichen Parasiten dar, das NEGRIsche Körperchen selbst aber wäre ein Reaktionsprodukt der Nervenzellen gegen diese Parasiten. Da die Innenformationen NEGRIS mit der chromatischen Substanz den Vakuolen VOLPINOS mit eingeschlossenen Zentralkörperchen entsprechen, so hält letzterer für den eigentlichem Parasiten also das, was NEGRI für den Kern des Parasiten hält. Die Deutung

*) Genau angegeben in der Arbeit von BOHNE, cf. Literaturverzeichnis.

von VOLPINO involviert außerdem noch die Anschauung, daß die Parasiten der Wut von seiten des befallenen Organismus beständig inkapsuliert gehalten werden, wenigstens soweit die mikroskopische Beobachtung eine Feststellung erlaubt. Die Mehrzahl der übrigen Beobachter läßt die Frage nach der ätiologischen Bedeutung der NEGRIschen Körperchen in suspenso mit Rücksicht auf die mannigfachen, schwer zu beseitigenden Gründe, die einer solchen Auffassung entgegenstehen, nur SCHÜDER und REMLINGER sprechen sich direkt dagegen aus, gestützt auf die Tatsache, daß das Lyssavirus durch Berkefeldfilter filtrierbar ist.

Die Tatsachen, die zugunsten der parasitären Deutung der NEGRIschen Körperchen verwertet werden können, sind zusammengefaßt etwa folgende:

1. Das nachgewiesene ausschließliche Vorkommen bei der Wutkrankheit.
2. Das nahezu konstante Auftreten (98—99 % aller Fälle) bei natürlicher oder künstlicher Infektion mit Straßenwut*).
3. die Lokalisation im Zentralnervensystem;
4. der Besitz einer typischen Innenstruktur;
5. die Körperchen finden sich eingeschlossen in Zellen, deren Protoplasma, Kern und Kernkörperchen gut erhalten ist; sie können daher nicht als Degenerationsprodukte der Wirtszellen angesehen werden. Umgekehrt fehlen sie gewöhnlich gerade in den Zellen, die Degenerationserscheinungen zeigen.
6. Die äußere Form, die sich je nach der Lage im Zellprotoplasama oder in den Fortsätzen der Ganglienzellen, der Umgebung angepaßt ist, scheint auf ein Wachstum in der Zelle zu deuten.
7. Ex adjuvantibus: Gewisse experimentelle Untersuchungen über die Beziehung der NEGRIschen Körperchen zum Wutgift.

Gegen die parasitäre Natur der NEGRIschen Körperchen sprechen verschiedene Erwägungen und eine Reihe von Tatsachen, die sich dahin wiedergeben lassen:

1. Das gänzliche Fehlen der NEGRIschen Körperchen in sicher virulentem Material, wie im Speichel, den Speicheldrüsen und der Nervensubstanz, im ganzen Verlauf der Krankheit, sowie ihre ausgesprochene Seltenheit im Rückenmark.
2. Selbst in dem Organ ihres hauptsächlichsten und gewöhnlichsten Sitzes (Ammonshorn) fehlen sie in der Inkubationsperiode, obwohl das Organ bereits infektiös ist.
3. Das Lyssagift geht durch bakteriendichte Filter, deren Poren selbst für die kleinsten bisher gesehenen erkennbaren Formen der NEGRIschen Körperchen als unpassierbar gelten müssen.
4. Positive Übertragungsversuche mit zentrifugierten oder stark verdünnten Wutgiftemulsionen, stehen ebenfalls nicht in Einklang mit Größe und Zahl der NEGRIschen Körperchen in dem betreffenden Materiale.

Im einzelnen geben die neueren Arbeiten hierzu folgende Ergänzungen:

Mit der Verteilung des Wutvirus im Gehirn hat sich NITSCH eingehend beschäftigt. Nach seinen mit Virus fixe angestellten Untersuchungen

---

*) Die minder zahlreichen positiven Beobachtungen nach Infektion mit Virus fixe erklären sich vielleicht durch die hierbei gewöhnliche Kleinheit der Formen und damit durch die Schwierigkeit des Nachweises.

ist die graue Substanz des Hirns und Rückenmarkes der eigentliche Sitz des Wutvirus und deshalb viel virulenter als die weiße Substanz. Es sind also die Ganglienzellen, die den Erreger beherbergen. Dieser Unterschied besteht jedoch nur während des Lebens und verwischt sich mehr und mehr nach dem Tode.

Die Virulenz der einzelnen Großhirnteile ist verschieden, am stärksten im Stirnlappen ausgesprochen und nach dem hinteren Teile der Hemisphäre zu abnehmend. Die Hirnrinde ist etwas virulenter als Ammonshorn und Corpora quadrigemina, die unter sich von gleicher Virulenz sind. Geringere Virulenz als diese Teile haben Lobi olfactorii, Thalamus opticus, Brücke, bedeutend weniger der Nervus oculomotorius, Opticus medianus, Ischiadicus und Vagus. Letztere etwa 200mal weniger. Die Medulla oblongata ist weniger virulent als die Hirnrinde (und nach d'Amato als das Ammonshorn), aber stärker als die verschiedenen Teile des Rückenmarkes, das mehr wie fünfmal schwächer als die Hirnrinde sich zeigt. Kleinhirn und interzerebrale Ganglien stehen ebenfalls bedeutend an Virulenz hinter der Hirnrinde zurück, sehr wenig virulent sind die Ganglien des sympathischen Systems, und gänzlich virulenzlos ist die Retina. Nitsch fand die Hirnsubstanz bereits einen Tag nach der Infektion virulent, während Remlinger bei subduraler Impfung (Kaninchen mit Virus fixe) das verlängerte Mark erst vom Ende des 3. Tages ab, bei subkutaner oder intramuskulärer Impfung (Virus fixe, Meerschweinchen und Kaninchen) 11—12 Tage vor dem Tode Virulenz der nervösen Zentren bemerkte.

Aus diesen Versuchen in Verbindung mit den alten klassischen Erfahrungen über die Virulenz der verschiedenen Hirnteile ergibt sich im allgemeinen, daß die beobachtete Lokalisation und Verteilung der Negrischen Körperchen im Zentralnervensystem nicht in Parallele steht mit Verteilung und Abstufung der Virulenz dieser Organe. Diese Tatsache sowie das Fehlen der Negrischen Körperchen in dem bereits virulenten Material während der Inkubationsperiode bilden zwar ein Hindernis gegen die ätiologische Anerkennung der Negrischen Körperchen, aber kein absolut unüberwindliches. Mit Bezug auf Beispiele der Bakteriologie ließe sich denken, daß allgemeiner und vielfältiger aufgenommene Untersuchungen bei fortschreitender Übung und vervollkommneter Technik im Laufe der Zeit vielleicht im Nachweis der kleineren und kleinsten Formen entsprechendere Befunde liefert. Immerhin bleibt der Einwand zurzeit noch bestehen.

Die Infektiosität des Speichels und der Speicheldrüsen lyssakranker beziehentlich geimpfter Tiere oder Menschen scheint nach neueren Beobachtungen und Versuchen als zwar häufiges, jedoch nicht regelmäßiges Vorkommen sich zu ergeben. Offenbar bedingen die Tierart, das Krankheitsstadium und der Infektionsmodus gewisse Unterschiede. Schon für den Hundebiß ist bekannt, daß nur ein Teil der Gebissenen (Menschen wie Tiere) zu erkranken pflegt. Und wenn als Ursache hierfür Schutz durch die Bekleidung bzw. Fell, dicke Haut u. a. m. angenommen wird, so kann nach den zu erwähnenden Tatsachen auch die gelegentliche Avirulenz des Speichels noch in Betracht kommen. Öfter scheint das für den menschlichen Wutspeichel zuzutreffen. So fanden Bertarelli & Volpino in einem Falle bei einem gebissenen Knaben den Speichel, die Glandulae sublingualis, submaxillaris und die Parotis nicht infektiös, in einem zweiten Falle dagegen erzielte Bertarelli positive Resultate mit dem Speichel eines wutkranken Kindes bei subduraler

und intranervöser (Ischiadicus) Verimpfung. REMLINGER wiederum vermochte mit dem (filtrierten) Speichel zweier wutkranker Menschen, selbst in größerer Menge, weder Kaninchen noch Hunde und Schafe zu infizieren. Experimentell sind dieser Frage BERTARELLI sowie NICOLLE & CHALTIEL näher getreten. Bei fünf mit Virus fixe geimpften Kaninchen fand BERTARELLI viermal die Speicheldrüse und ihre Nerven ungiftig, einmal die Drüse nicht virulent, aber die Nerven. Bei subduraler Infektion mit Straßenvirus waren dreimal weder Drüse noch Nerven, zweimal beide virulent. BERTARELLI glaubt auf Grund früherer Ergebnisse nach Durchschneidung der Speicheldrüsennerven, daß bei dem gewählten Infektionsmodus der Tod schneller erfolgte, als das Virus vom Gehirn aus die Speicheldrüsen erreichen konnte. Ähnlich ungleiche Resultate hatten NICOLLE & CHALTIEL. Von neun mit drei Speicheldrüsen (Kaninchen-Virus fixe) geimpften Kaninchen erkrankten nur zwei, von drei erfolgreich mit Straßenwut geimpften Ratten besaßen zwei virulente Speicheldrüsen.

Andererseits kann der Speichel bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome infektiös sein. Derartige Beobachtungen sind unter natürlichen Verhältnissen von REMLINGER, PACE sowie KOPPITZ gemacht und experimentell von NICOLAS studiert. NICOLAS fand bei intraokulärer Injektion den Speichel virulent bei der Ziege 1—6 Tage, bei Kaninchen 0—2 Tage, beim Hunde 1—5 Tage vor dem ersten Auftreten der Symptome; bei subkutaner und intramuskulärer Impfung erst 1—3 Tage bei der Ziege, 1—4 Tage beim Hunde.

Weder im Speichel noch in den Speicheldrüsen sind die NEGRIschen Körperchen gefunden; allerdings ist auch die Zahl der Untersuchungen nach dieser Richtung noch so gering (L. LUZZANI, BERTARELLI, WILLIAMS, LOWDEN, VOLPINO, ZACCARIA), daß im Zusammenhang mit der gelegentlichen Nichtinfektiosität des Speichels dieses Argument gegen die ätiologische Bedeutung der NEGRIschen Körperchen nicht zu schwer wiegt.

Von COURMONT & NICOLAS ist in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle das Kammerwasser der an Wut eingegangenen Kaninchen virulent gefunden worden; ferner scheinen Versuche von KONRADI & MARIE zu zeigen, daß allerdings sehr selten auch im zirkulierenden Blute das Wutvirus sich befinden kann. Gegen die COURMONT-NICOLASschen Versuche erhebt REMLINGER den Einwand, daß die in der postmortalen Diffusion des Wutvirus liegende Fehlerquelle nicht ausgeschlossen sei. MARIE hatte von 20 Übertragungsversuchen mit Blut wutkranker Tiere nur zweimal — bei einer Maus (3 ccm subkutan) und einem Kaninchen (1 ccm subdural) — positiven Erfolg. Diese Resultate stehen vereinzelt da unter sehr zahlreichen von anderen Untersuchern, auch im Institut PASTEUR in Paris ausgeführten negativen Versuchen. KONRADI benutzte die im Moment des Todes wutkranken trächtigen Meerschweinchen und Kaninchen extrahierten Föten zur Weiterimpfung. Die Versuche gelangen je einmal bei Virus fixe- und Straßenwutimpfung der Muttertiere. Die mit dem Mark (Medulla oblonga) der Föten erfolgreich geimpften Meerschweinchen und Kaninchen erkrankten nach relativ langer Inkubationszeit, die für die Virus fixe-Reihe für Meerschweinchen 91—98 Tage, bei Kaninchen 105—475 Tage ergab, in der Straßenwutreihe für Meerschweinchen 15, für das einzige Kaninchen 229 Tage dauerte.

KONRADI empfiehlt für derartige Untersuchungen, die bisher meistens fehlschlugen, die Benutzung der sehr empfänglichen Meerschweinchen.

Jedenfalls kann aus diesen Resultaten und den vereinzelten, gleichartigen von Loir-Perroncito, Carittá zusammen mit den soeben erwähnten von Marie ein nur gelegentlicher Übertritt des Virus in die Blutbahn geschlossen werden. Das Aufsuchen der Negrischen Körperchen in dieser Flüssigkeit erübrigt sich daher.

Ein schwerwiegender Einwand gegen die ätiologische Bedeutung der Negrischen Körperchen leitet sich aus der Filtrierbarkeit des Wutgiftes durch bakteriendichte Filter her. Frühere Filtrationsversuche der Art schlugen ständig fehl, und erst seit 1903 gelang es zuerst Remlinger, dann di Vestea, Schüder u. a. Filter aufzufinden, die zwar Bakterienemulsionen nicht durchlassen, wohl aber das belebte Virus der Lyssa. Ungeeignet für die Filtration des Wutgiftes ist nach allen Beobachtern die Chamberlandkerze F (Remlinger, Bertarelli, Volpino, Schüder, Marie u. a.). Nur di Vestea verzeichnet unter sieben Versuchen (bei 2—6 Atmosphären Druck) zwei positive Resultate. Gleichfalls ungeeignet sind die Filter nach Kitasato, Reichel, Maas (Bertarelli, di Vestea, Volpino) und für gewöhnlich auch die Berkefeldfilter, Marke W und N. Doch gelang Remlinger die Filtration auch durch diese Kerzen unter Anwendung gewisser Kunstgriffe. Das bestgeeignete, wenn auch mitunter versagende (Remlinger, Bertarelli) und hauptsächlich benutzte Filter für die Filtration des Wuterregers ist das Berkefeldfilter No. V. Die hiermit gewonnenen infektiösen Filtrate zeigen gewisse Eigentümlichkeiten bzw. Veränderungen der Eigenschaften im Vergleich zur Muttersubstanz, deren bemerkenswerteste die Verlängerung der Inkubationszeit (auf 9—13 Tage, Bertarelli, Volpino, Remlinger) sowie ferner eine schnellere zeitliche Abnahme der Virulenz bis zur Unwirksamkeit (di Vestea, Remlinger) und die geringere Widerstandsfähigkeit gegen die Einwirkung von physikalischen und chemischen Einflüssen, wie Wärme, Kälte, Glyzerin usw. sind. Die Filtrate enthalten ferner nicht den gesamten Infektionsstoff, auch der auf der Kerze verbleibende Rückstand ist virulent (Bertarelli, Volpino, di Vestea), und zwar nach Bertarelli stärker (kürzere Inkubationszeit). Positive Filtrationsversuche wurden sowohl mit Virus fixe wie Straßenvirus gemacht (menschlicher Speichel, Bertarelli).

Aus allen diesen Filtrationsversuchen geht unumstößlich die Tatsache hervor, daß der Erreger der Lyssa kleiner sein muß als Bakterien. Und da selbst die kleinsten derjenigen Formen der Negrischen Körperchen, die als solche noch sicher diagnostiziert werden können, dieser Bedingung nicht entsprechen, so scheitert die ätiologische Auffassung der Negrischen Körperchen an dieser Tatsache, solange unbedingt, bis bewiesen wird, daß die von den Verfechtern der parasitären Natur vermuteten entsprechend kleinen Formen der Negrischen Körperchen wirklich auch existieren oder aus ihnen hervorgehen; ferner, daß sie in allen konstant infektiösen Teilen des Zentralnervensystems auch regelmäßig und reichlich vorkommen. Dieser Beweis aber ist — auch für die »Sporen« Negris und die »Zentralkörper« Volpinos — noch nicht annähernd mit derjenigen Strenge oder dem Grade von Wahrscheinlichkeit geführt, den zum mindesten doch auch die weittragende Bedeutung des Gegenstandes unbedingt erfordert.

Eine Anzahl von Übertragungsversuchen mit zentrifugierter und filtrierter oder stark verdünnter Wutemulsion (Barrat, Remlinger, Nitsch) unterstützen diese Forderung. Auch sie sind mit der ätiologischen Bedeutung der Negrischen Körperchen nur vereinbar unter

der Voraussetzung, daß entsprechend kleinste Formen außer den erkennbaren Körperchen in reichlicher Menge existieren. Wirklich und unzweideutig beobachtet sind diese Formen nicht, wie noch einmal gesagt sein mag. Wie leicht sich andererseits bei derartigen Beobachtungen Irrtümer einschleichen können, beweist die Erfahrung von L. LUZZANI. In dem Gehirn (Ammonshorn und Kleinhirn) dreier verdächtiger Katzen fanden sich NEGRIsche Körperchen, die zu den allerkleinsten ($^1/_2$—$^1/_3$ μ) zu gehören schienen. Da jedoch die Überimpfung dieses Gehirnmaterials Wut nicht erzeugte, so untersuchte L. LUZZANI eine Anzahl teils gesunder oder mit verschiedenen Affektionen behaftete Katzen und überzeugte sich, daß derartige kleinste typische Formen auch bei diesen Katzen vorkommen können. Auf experimentellem Wege ist verschiedentlich versucht worden (DADDI, d'AMATO, BERTARELLI, DI VESTEA), diese Kluft zu überbrücken, so durch Aufdeckung paralleler Beziehungen zwischen den Eigenschaften der NEGRIschen Körperchen und denen des Wutgiftes, andererseits durch Beobachtungen, die eine Entstehung von untermikroskopisch kleinen Formen aus den NEGRIschen Körperchen anzudeuten schienen. Doch haben diese Versuche, milde geurteilt, nicht über die Vermutung oder den Nachweis einer schwachen Möglichkeit hinausgeführt.

Wenn zur Unterstützung der ätiologischen Bedeutung der NEGRIschen Körperchen DI VESTEA aus der festgestellten Virulenz auch der Filterrückstände und aus der geringeren Virulenz und verminderten Widerstandsfähigkeit der Filtrate auf das Vorhandensein einer sehr kleinen lebensschwächeren und allein das Filter passierenden Jugendform des Parasiten neben der gewöhnlich vorhandenen Form schließen zu dürfen glaubt, so ist das doch nur eine von den möglichen Deutungen solcher Resultate. Die Hypothese, daß der noch unbekannte, untermikroskopisch kleine Erreger der Lyssa in genetischem Zusammenhange mit den beobachtbaren NEGRIschen Körperchen steht, wird damit kaum begründet. Einen andern Versuch in diesem Sinne machte D'AMATO. Er brachte ein Stückchen vom Ammonshorn (Straßenwut) mit vielen NEGRIschen Körperchen subdural auf die Gehirnsubstanz von Kaninchen und untersuchte nach verschiedenen Zeiten. In dem eingeführten Stückchen Ammonshorn trat eine allmähliche Abnahme der NEGRIschen Körperchen ein, das darunter liegende Stückchen Hirnsubstanz enthielt keine NEGRIschen Körperchen, war aber trotzdem infektiös. Der Versuch objektiv betrachtet beweist nichts pro, kann sehr leicht aber von dem Gegner der ätiologischen Auffassung der NEGRIschen Körperchen kontra verwertet werden.

Parallelversuche über Virulenzverlust infektiösen Gehirnmateriales und Veränderung der NEGRIschen Körperchen bei Einwirkung von Austrocknung, Erhitzung, Mazeration usw. sind von DADDI & BERTARELLI ausgeführt; BERTARELLI fand, daß vor dem Aufhören der Virulenz des Gehirnmateriales auch die NEGRIschen Körperchen keine nennenswerte Veränderung in ihrer Form und Struktur in gefärbten Präparaten zeigten. In einigen Versuchen mit erhitztem Material war sogar die Virulenz erloschen und doch die Körperchen noch gut erhalten. Der Wert derartiger Versuche ist naturgemäß sehr beschränkt, wie BERTARELLI selbst hervorhebt. Nur eine vor dem Erlöschen der Virulenz eintretende Degeneration oder Zerstörung der NEGRIschen Körperchen hätte ein, und zwar nach der negativen Seite entscheidendes Ergebnis liefern können. Das war nicht der Fall und somit durch diese Versuche nichts für die Bedeutung der NEGRIschen Körperchen gewonnen. Etwas anderes kann aus diesen Versuchen nicht gefolgert werden, auch nicht der

anscheinend naheliegende entgegengesetzte Schluß; die volle Erhaltung der Form und Färbbarkeit, einigemal bei erloschener Virulenz sprechen vielmehr gegen die ätiologische Rolle der Körperchen. Erhaltene Form und Färbbarkeit sind keine unbedingt sicheren Kennzeichen der erhaltenen Lebensfähigkeit. Auch abgestorbene Parasiten können beide Eigenschaften noch besitzen. Deshalb besagt dieser Befund nur, daß die vorgenommene Behandlung — in diesem Falle also die Erhitzung — diese beiden Eigenschaften der fraglichen Gebilde nicht zerstört hat.

Es zeigt sich somit, daß nur das konstante Vorkommen der Negrischen Körperchen bei Wuttieren, ihre Beschränkung auf diese Krankheit, bis zu einem gewissen Grade auch die Lokalisation im Zentralnervensystem und endlich das Vorhandensein einer typischen Struktur für die ätiologische Bewertung in Frage kommen können. Alle übrigen Tatsachen sprechen mehr oder weniger dagegen. Ob der direkte Nachweis untermikroskopisch kleiner (Entwicklungs-) Formen der Negrischen Körperchen im erkrankten Gewebe mit der gegenwärtigen mikroskopischen Technik möglich sein wird, erscheint fraglich. Das würde auch wohl kaum mehr nötig sein, wenn die vornehmlich durch die Arbeiten von Negri & Volpino eröffnete morphologische Perspektive zu befriedigendem Abschluß führte. Abgesehen von Kulturversuchen, die in spärlicher Anzahl versucht und vergeblich verliefen (Bertarelli, Remlinger, Volpino, d'Amato), könnte allerdings die parasitäre Natur der Negrischen Körperchen bewiesen oder doch sehr wahrscheinlich gemacht werden durch Entdeckung von Struktureigenschaften, die ihre zelluläre Natur oder einen Entwicklungszyklus unanfechtbar und unzweifelhaft bewiesen. Vielleicht ist der Anfang mit den letzten Arbeiten von Negri oder Volpino gemacht; doch zeigt die große und beinahe prinzipielle Differenz in der Deutung desselben Gebildes durch zwei so gute und geübte Mikroskopiker, wie schwierig und unsicher noch dieser Boden ist.

Ebenso problematisch wie die ätiologische Bedeutung der Negrischen Körperchen ist die Frage nach ihrer Natur im anderen Falle. Mehrfach sind sie, wie nahe liegt, den verschiedenen Zelleinschlüssen bei Karzinom, Vaccine, Variola, Schlaf- und Taubenpocken an die Seite gestellt worden. Auch die von Kleine bei Hühnerpest entdeckten Körperchen gehören hierher, mit denen sie noch am ehesten zu vergleichen wären. Doch ist mit dieser Klassifikation, selbst abgesehen von den bestehenden Unterschieden, nicht viel gewonnen, da die Natur und Herkunft aller dieser Gebilde ebenfalls noch unbekannt ist, obwohl sie als Protozoen mehrfach gedeutet werden.

3. Die diagnostische Bedeutung der Negrischen Körperchen.

Wenn somit über die parasitäre Natur der Negrischen Körperchen zur Zeit das »non liquet« ausgesprochen werden muß, so hat doch ihre Entdeckung nach einer anderen Richtung hin ganz hervorragende Bedeutung gewonnen und einen nicht zu unterschätzenden Fortschritt herbeigeführt. Darüber besteht keine Meinungsverschiedenheit unter den vielen Untersuchern, die sich mit dieser Seite der Frage befaßt haben, daß der mikroskopische Nachweis der Negrischen Körperchen weitaus das beste, schnellste und zuverlässigste Ermittlungsverfahren der Wutkrankheit darstellt und in diagnostischer Beziehung die Untersuchung wutverdächtigen Materials auf die Babesschen Wutknötchen

sowie die die von VAN GEHUCHTEN & NELIS beschriebenen Veränderungen in den Schatten stellt.

Für die Diagnose der Wutkrankheit gelten als maßgebend gewisse Symptome bei Lebzeiten, der Obduktionsbefund und bestimmte, mikroskopisch nachweisbare Veränderungen in dem Nervensystem. Die bisherigen Kenntnisse und Anschauungen erfahren durch die neueren Arbeiten auf diesem Gebiete folgenden Zuwachs. Bezüglich der Krankheitsform wollen PAVIOT & LESIEUR nach den Symptomen beim Menschen noch unterscheiden: 1. eine zerebelläre Form, gekennzeichnet durch Entkräftung, Schwäche der unteren Extremitäten, unsicheren Gang, choreatische Bewegungen, Priapismus und nur geringe Krampferscheinungen der Schlundmuskulatur; 2. eine sympathische Form mit Schweißausbruch, Blässe des Gesichtes, Speichelfluß, Vergrößerung der Lidspalten und Mydriasis. Auch BABES kommt durch langjährige Beobachtungen zu dem Ergebnis, daß sowohl beim Hunde wie beim Menschen atypische Wutarten*) vorkommen, die bei ersterem unter der Form apoplektischer oder epileptischer Erkrankungen, bei letzterem, namentlich im kindlichen Alter, unter dem Bild einer Meningitis cerebrospinalis verlaufen. Auch die Verbindung mit einer von der Wunde ausgehenden Septikämie oder Pyämie kann zu der atypischen Form des Verlaufes beitragen.

Unter den Obduktionsergebnissen gilt die Anfüllung des Hundemagens mit unverdaulichen Fremdkörpern als charakteristisch. Die Erfahrung von GALTIER, der bei 1428 Sektionen nur in 657 Fällen derartige Befunde zu verzeichnen hatte (46 %), scheinen gegen die bisher angenommene Beständigkeit dieser Merkmale zu sprechen. Beachtenswert dagegen ist, daß unter besondern Verhältnissen andererseits die Anfüllung des Magens mit Fremdkörpern jeden diagnostischen Wert verlieren kann. So macht REMLINGER darauf aufmerksam, daß im Orient alle frei umherlaufenden Hunde Fremdkörper im Magen haben, weil sie aus Hunger alles fressen.

Unter den feineren pathologischen Veränderungen im Zentralnervensystem wurde die Hypertrophie des neurofibrillären Netzes im verlängerten Mark, Rückenmark und in den Ganglien des Vagus (FRANÇA beim Fuchs, Dachs, Marder, Igel und Mäusen; RAMON Y CAYAL u. D. GARCIA bei Hunden) als konstantes und diagnostisch wertvolles Merkmal namentlich von den letztgenannten Autoren betont.

Polynukleäre Leukocytose der Zerebrospinalflüssigkeit fand LESIEUR nur zweimal unter vier Fällen, während NICOLAS feststellte, daß die bei ausgebrochener Wut stets vorhandene Leukocytose beim Kaninchen nicht durch Entfernung der Milz beeinflußt wurde. Auch die mikroskopische Untersuchung der Muskeln wutkranker Tiere durch ALÉZAIS & BRICKA sowie der Nebenniere durch NICOLAS & BONNAMOUR (Karyokinese) ergeben weder genügend charakteristische noch konstante entzündliche Veränderungen für diagnostische Zwecke.

Mehrfach sind die früheren in diesem Handbuch niedergelegten Anschauungen über den diagnostischen Wert der von BABES im Rückenmark sowie von VAN GEHUCHTEN & NELIS in den Ganglien der sym-

*) Vielleicht gehört hierher auch die Beobachtung von THURMANN. Ein tollwutkranker Hund — Diagnose post mortem durch Tierversuch gesichert —, nahm Wasser, Milch usw. zu sich, zeigte außer einem Husten, teilweise auftretendem Bellen, keine Erscheinnngen. Tod nach 3 Tagen.

pathischen Geflechte beschriebenen Veränderungen durch neuere Untersuchungen erweitert und bestätigt. Daß nicht allein der Lyssa diese Erscheinungen zukommen, zeigt ihr Befund bei menschlichen Krankheiten, wie Tabes (Stroebe), Krup (Crocq), Karzinom (Spiller), Typhus (Biffi) und Polyneuritis (Babes). Doch sind beide Arten von Veränderungen, besonders aber die Babesschen Knötchen, ein bei Wut so häufiger Befund, daß ihre Bedeutung für die pathologische Diagnose der Lyssa, da, wo sie in erster Linie wichtig ist, beim Hunde durch diese vereinzelten Ausnahmen nicht beeinträchtigt wird. Bestätigende Untersuchungen in diesem Sinne sind die Arbeiten von França (Fuchs, Dachs, Marder, Igel und Mäuse), Daddi, Bertarelli, Volpino, Stazzi und Frottingham. Als Bedingung für das Auftreten und damit den positiven Nachweis dieser Veränderungen stellt Vallée die Tatsache eines regelmäßigen und nicht durch vorzeitige Tötung gestörten Krankheitsverlaufes hin. Speziell vergleichende Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Babesschen Knötchen und der van Gehuchtenschen Veränderungen einer- und der Negrischen Körperchen andererseits besitzen wir von Stazzi, Frottingham, die beide die Überlegenheitdes letzteren Nachweises betonen und den Nachweis der ersteren zur Vervollständigung oder bei Abwesenheit der Negrischen Körperchen empfehlen.

Auf die diagnostische Verwertung der N. Körperchen ist wiederholt, zuerst von Negri selbst, dann von Daddi, weiterhin von fast allen Autoren hingewiesen worden, die sich mit dieser Frage beschäftigten und von dem beinahe konstanten Auftreten dieser Gebilde, wenigstens im Ammonshorn, überzeugten. Nach dieser Richtung liegen viele Hunderte, an Hunden, Katzen, Kaninchen und anderen Tieren ausgeführte Untersuchungen vor, nach denen auf das Auftreten Negrischer Körperchen im Ammonshorn vom Tage der ersten klinischen Erscheinungen ab in 98—99 % der Fälle gerechnet werden kann. Der Fehlbetrag bewegt sich in summa zwischen 1—2 % und wird bei fortschreitender Übung und Ausdehnung dieser Untersuchungen sicher noch geringer werden. Es versteht sich von selbst, daß auch zahlreiche Kontrolluntersuchungen bei nicht lyssakranken Menschen und Tieren gemacht sind; sowohl bei gesunden oder mit Krankheiten behafteten, deren Natur das Vorkommen ähnlicher oder gleicher Gebilde vermuten lassen konnten. So bei Vergiftungen (Strychnin, Alkohol, Formalin, Zinksulfat, den Toxinen von Tetanus, Dysenterie und Diphtherie) u. a. m., Infektionskrankheiten (Staupe, Pneumonie, Hogcholera, Tetanus, Eitererregern, Tuberkulose, Syphilis, Tsetse), Nervenkrankheiten (Epilepsie, Neuritis usw.).

Das Resultat aller dieser Untersuchungen war negativ. Es sind zwar hin und wieder fremdartige, kleine Gebilde oder Zelleneinschlüsse gefunden worden, deren Natur oder Herkunft nicht sofort zu klären ist, doch fällt die Unterscheidung von den Negrischen Körperchen nicht schwer, wenn die typischen Kennzeichen dieser: intrazelluläre Lage, Form, Struktur und Färbbarkeit genau beachtet wird. Nur bei der Hühnerpest sind von F. Kleine Gebilde gefunden (bestätigt durch Rosenthal), die eine gewisse Ähnlichkeit in der Form und färberischen Verhalten mit den Negrischen Körperchen zeigen. Sie unterscheiden sich von diesen durch ihre, auch extrazelluläre, Lage und durch das Fehlen der Struktur; immerhin ist mit Rücksicht darauf der Vorschlag von Bohne beachtenswert, diese Kontrolluntersuchungen

in noch größerem Umfange bei Infektionskrankheiten der Hunde mit noch unbekannten Erregern z. B. Staupe auszuführen.

Wie erwähnt, sind die Negrischen Körperchen bei den verschiedentlichen Tierarten gefunden, die gewöhnlich für die natürliche oder experimentelle Übertragung der Wut in Betracht kommen.

Der Frage, welche Tiere überhaupt für Wutinfektion empfänglich sind, gelten mehrere von den neueren Arbeiten, mit bemerkenswerten Ergebnissen. Zu erwähnen sind die Versuche von C. França zu pathologischen Studien: erfolgreiche Übertragung der Wut auf Füchse, Dachse, Marder, Igel und Mäuse. Murmeltiere konnte Bertarelli infizieren, wobei sich zeigte, daß die Inkubationszeit bei diesen Tieren durch Winterschlaf erheblich verlängert wird. Die Passage gelang ohne Abschwächung des Virus. Natürliche Wut sahen Nicolle & Chaltier beim Herpestes (Ichneumon) mit erfolgreicher Ichneumonpassage, und Franke beim Pferd. Auch in praktischer Beziehung nicht ohne Bedeutung sind die Ergebnisse der Übertragungsversuche bei Ratten und Mäusen. Die früher spärlichen positiven Beobachtungen werden durch die Arbeiten von Remlinger, Nicolle und Chaltier, sowie Galli-Valerio dahin ergänzt und erweitert, daß sowohl weiße wie graue Ratten (Haus- und Wanderratten), Haus- und Feldmäuse für Straßenvirus und Virus fixe stark empfänglich sind (Remlinger 50%, Galli-Valerio bis 100%). Und zwar erzeugt nach Galli-Valerio, der mit umfangreichem Materiale arbeitete, Virus fixe die paralytische Wut, Straßenvirus rasende Wut, so daß bei letzterem Gift die Ratten und Mäuse aggressiv werden. Nach beiden Autoren erhöht sich die Virulenz durch Passage, und da Galli-Valerio dies schon nach wenigen Passagen eintreten sah, so hält er diesen Weg zur Gewinnung von Virus fixe für die Schutzimpfungspraxis für wohl geeignet. Doch ist wegen der ausgesprochenen Bissigkeit der Ratten ganz besondere Vorsicht nötig — eigener, von Galli-Valerio erfundener Apparat zum gefahrlosen Arbeiten — und wird bestätigt durch eine Beobachtung Remlingers von menschlicher Tollwut anscheinend nach Mausebiß mit bemerkenswert langer Inkubation (6 Monate), wie Krankheitsdauer (9 Tage).

Die Empfänglichkeit verschiedener Vogelarten untersuchten Marie und v. Löte. Beide hatten positive Resultate; doch gelingt die Übertragung nur in einem Bruchteil der Fälle und scheint von verschiedenen Umständen abzuhängen, unter denen das Alter (Marie 29% bei jungen, doch ausgewachsenen Vögeln) und die Art eine Rolle spielen. So konnte v. Löte einen Mäusehabicht und zwei Uhu infizieren, einen Adler nicht. Wie inkonstant der Erfolg auch bei Tieren derselben Art ist, zeigen die Versuche von Löte bei Hühnern und Tauben. Von vier Hühnern erkrankten drei (paralytische Erscheinungen, Abmagerung), genasen aber wieder, eines erkrankte und starb. Von 13 mit Virus fixe geimpften Tauben starben vier, von zwei mit Straßenwut infizierten eine. Von den der Wut erlegenen Tieren konnte Löte zwar auf Meerschweinchen und auch Kaninchen erfolgreich weiterimpfen, aber nicht mehr auf Hühner oder Tauben. Damit stimmt auch das Versuchsergebnis von Marie überein, dem nur einmal die Weiterimpfung (vier positive von 26 Tieren der ersten Passage) gelang, aber keine weitere Passage.

Das Vogelgeschlecht steht demnach innerhalb der Vertebraten zwischen den hochempfänglichen Tieren (Säugetieren) und den ganz

unempfänglichen, für die wir auch nach den neueren Versuchen (Babes, Bertarelli, Galli-Valerio, Remlinger), bei denen teilweise die Versuchstiere bei + 37° gehalten wurden, die Reptilien und Amphibien ansehen müssen. Nur bei Fröschen sind wie früher Högyes, neuerdings in größerer Versuchsreihe v. Löte, positive Übertragungsversuche vom Warmblüter aus gelungen. V. Löte kommt zu dem Ergebnis, daß »die Wut vom Warmblüter auf Frösche, von den Fröschen auf Frösche, gleichfalls von den Fröschen auf Warmblüter zu übertragen ist«. In der von ihm beobachteten sehr langen Krankheitsdauer (162—465! Tage), glaubt er die Ursachen für die negativen, nicht genügend lange fortgesetzten Beobachtungen seiner Vorgänger (Babes, Remlinger, Galli-Valerio) sehen zu dürfen.

Nicht bei allen für Wut mehr oder weniger empfänglichen Tierarten sind die Negrischen Körperchen gefunden, meistens aber wohl auch noch nicht gesucht oder nicht genügend. Manche der negativen Resultate sind vielleicht auch auf die Beschaffenheit des Materiales (Fäulnis usw.), angewandte Fixierung bzw. das Färbeverfahren zurückzuführen, deren jedes ja Fehlerquellen besitzt. Auch werden Differenzen in der Auffassung oder Deutung sehr kleiner, schwer zu bestimmender Formen eine Rolle dabei spielen. Der Anfänger wird leicht für Negri-Körper halten, was der Geübtere mit Sicherheit ausschließt, und auch umgekehrt. Handelt es sich um praktisch diagnostische Zwecke, etwa um die Frage der Notwendigkeit der Behandlung nach Pasteur, so können derartige Ungewißheiten durch den Tierversuch entschieden werden. Bei einiger Übung aber mit einer bestimmten guten Methode und unter Beachtung der obengenannten Kriterien läßt sich, wie die Untersuchungen aller Beobachter ergeben haben, in der übergroßen Mehrzahl die Diagnose allein schon durch das Mikroskop stellen. Hierfür sind besondere Methoden angegeben, die alle einen möglichst schnellen Nachweis zu erbringen sich bestreben. Negri und nach ihm L. Luzzani, sowie Abba & Bormans verzichten zu diesem Zwecke auf die Färbung überhaupt und untersuchen das unveränderte oder fixierte Material entweder im Impfpräparate oder in Schnitten (Abba & Bormans nach Fixierung in Osmiumsäure). Da aber der Nachweis ungefärbter Negri-Körper sehr schwierig und bisher den meisten Untersuchern nicht gelungen ist, so müßte doch immer gleichzeitig Material für die Schnittfärbung zurückgestellt sein, und das würde, wie Bohne richtig sagt, doppelte Arbeit bedeuten. Bertarellis Vorschlag (Härtung in Formalin, 10%, 2 Stunden, Schneiden mit Gefriermikrotom, Färbung nach Romanowsky) schaltet das zeitraubende Paraffineinbetten aus, dürfte aber an Schnelligkeit nicht der von Bohne angegebenen und an reichlichem Materiale ausgeprobten Methode gleichkommen, die auf der von Henke & Zeller angegebenen Schnelleinbettung mit Azeton und Paraffin beruht. Die Bohnesche Vorschrift ist: Ein Stück des Ammonshorns von $1/2$—$3/4$ mm Dicke kommt sofort in reines Azeton, 30—40 Minuten bei 37° bis zur festen Konsistenz, dann in flüssig gemachtes Paraffin von 60° 60—70 Minuten. Einbetten, Schneiden, Aufkleben und Trocknenlassen wie üblich. Das ganze Verfahren bis hierher dauert $2\frac{1}{2}$ Stunden und liefert Schnittserien von 6 μ Dicke. Nach Entfernung des Paraffins Färbung nach Mann, nur $1/2$—4 Minuten!! Kurzes Abspülen in Wasser, ditto in Alcohol abs., Übertragung der Schnitte in eine Mischung von Alcohol abs., 30 ccm + 5 gtt. einer 1 proz. Lösung von Natronlauge in

absoluten Alkohol für 15—20 Sekunden. Es folgt Abspülen in absolutem Alkohol und Wasser 1 Minute), dann in mit Essigsäure leicht angesäuertem Wasser für 2 Minuten, schnelle Entwässerung, Xylol, Canadalbalsam. Alles in allem dauert der Prozeß 3—4 Stunden, je nach der Beschaffenheit (Fäulnis usw.) des Materials. Auch mehrere Tage in Glyzerin aufbewahrtes Gehirnmaterial läßt sich auf diese Weise färben und da in der heißen Jahreszeit sich während des Transportes die Gehirne leicht zersetzen, schlägt Bohne die Einsendung an die Untersuchungsanstalten vom Orte der Obduktion in Glyzerin vor.

Andere von Frottingham, A. Williams, A. Williams & Lowden angegebene Schnellverfahren umgehen ebenfalls die zeitraubende Einbettung durch Verarbeitung von Objektträger-Ausstrichpräparaten (Frottingham in der Form des Abklatschpräparates). Die Fixierung erfolgt entweder nach dem Trocknen an der Luft in Methylalkohol oder in Zenkerscher Flüssigkeit für $1/2$ Stunde. Zur Färbung werden empfohlen: Mallorys Eosin-Methylenblaumischung, Giemsalösung (Williams) Unnablaueosin mit nachfolgender Unnablaufärbung (Frottingham). Vergleichende Untersuchung an Schnitten und Deckglaspräparaten vom selben Material zeigte, daß letztere mindestens ebensoviel, wenn nicht mehr leisten. Die Bestätigung für letzteres bleibt abzuwarten, immerhin läßt sich das Verfahren zum Versuch empfehlen, da es ohne Zeitverlust neben der gleichzeitigen Schnittuntersuchung ausgeführt werden kann.

Mit einer von den letztgenannten Schnitt- oder Deckglasmethoden läßt sich nun der Nachweis der Negrischen Körperchen erbringen und damit die Diagnose auf Tollwut bei Mensch und Tier schnell und sicher stellen. Zweifellos werden diese mikroskopischen Nachweismethoden noch verbesserungsfähig sein, und hierbei wird vielleicht weniger die Schnelligkeit als vielmehr die Sicherheit und Ergiebigkeit zu berücksichtigen sein. Es wird zu prüfen sein, welche Methode die größere Anzahl von Negrischen Körperchen herausbringt, sei es entweder durch Anfärbung auch der schwerer färbbaren oder durch bessere Differenzierung namentlich kleiner und vereinzelter Formen. Es verdient alle Beachtung, daß nach Frottingham derartige Differenzen bestehen. Mit der besseren Differenzierung ist ja an sich auch eine Verkürzung der Hauptarbeit des Mikroskopikers, des Aufsuchens im Präparart verbunden. Auf eine Abkürzung des Härtungs- und Einbettungsprozesses um einige Stunden wird es um so weniger ankommen, als auch so schon gegenüber dem Tierversuch, der bisher unumgänglich war für diagnostische Zwecke, unvergleichlich viel Zeit gewonnen ist. Der Tierversuch erübrigt sich nach allen diesen Erfahrungen überall da, wo die Negrischen Körperchen gefunden sind. Vielfache und ausnahmslos übereinstimmende Untersuchungen haben keinen Fall ergeben, wo bei positiven Befunden von Negrischen Körperchen nicht Lyssa vorgelegen hätte.

Die Beschränkung des Tierversuches auf die recht geringe Anzahl von Untersuchungen tollwutverdächtigen Materials mit negativen Befunden von Negrischen Körperchen bringt für die praktische Diagnostik eine außerordentliche Arbeitserleichterung und für den Betrieb der Wutschutzimpfungsanstalten eine ganz bedeutende ökonomische Ersparnis. Wenn daher auch die ätiologische Rolle der Negrischen Körperchen noch als fraglich anzusehen ist, so bedingt doch ihr diagnostischer Wert einen so gewaltigen praktischen Fortschritt in der

Bekämpfung der Wutkrankheit, daß ihn viele Praktiker gegenwärtig vielleicht höher veranschlagen dürften als den wissenschaftlichen, der zweifellos durch ihre Entdeckung ebenfalls angebahnt oder vorbereitet ist.

Behandlung der Lyssa.

In der Behandlung der Lyssa ist die dominierende Stellung der Pasteurschen Methode auch in unserer serumtherapeutischen Zeit unverändert geblieben, wofür am besten das Zeugnis eines Forschers wie Babes spricht, der selbst als erster die Errungenschaften dieser neuen Wissenschaft in der Behandlung der Lyssa erfolgreich verwertet hat. Wenn auch in der Herstellung des Impfstoffes durch Trocknen, Erwärmen (Babes), Aufbewahren in Glyzerin (Calmette) oder durch Verdünnung (Högyes) verschiedene Wege beschritten sind, die gleich gut zum Ziele zu führen scheinen, so ist doch der immunisatorische Charakter der Wutbehandlung und der Pasteursche Gedanke bewahrt geblieben. Die Tatsache, daß bei diesem Verfahren schwere, ausgedehnte, im Gesicht, am Kopf usw., bestehende Verletzungen am ehesten dem üblichen Behandlungsschema widerstehen, hat zu Verbesserungsvorschlägen und Versuchen geführt, unter denen die Verbindung mit antirabischem Serum, das für sich wirkungslos ist, von Babes zur Unterstützung eingeführt und auch neuestens wieder empfohlen wird. Ein anderer, mehrfach in den Wutschutzlaboratorien betretener Weg, die Verstärkung des Schema, fußt auf der lange bekannten, neuerdings mehr und mehr sich Bahn brechenden Tatsache, daß der menschliche Organismus vom Virus fixe bei subkutaner Anwendung ohne Schaden viel größere Mengen verträgt, als in dem Behandlungsschema nach Pasteur zum Ausdruck kommt bez. verwertet wird. Neben anderen gebührt Nitsch das Verdienst, nachdrücklich die hierauf bezüglichen Tatsachen älteren und neueren Datums in diesem Sinne zusammengestellt und die Unschädlichkeit des Virus fixe am eigenen Leibe nachgewiesen zu haben. Er injizierte sich subkutan unter die Bauchhaut etwa 2 ccm einer Emulsion von einem 4—5 mm langen, frisch entnommenen Markstückchen (858 Passage) in Kochsalzlösung, ohne hinterher irgendwelche Erscheinungen, außer geringen lokalen Beschwerden an der Impfstelle. Die mit $^{1}/_{1000}$ dieser Menge geimpften Kontrollkaninchen starben nach 7 Tagen. Nitsch weist auch, unter Bezug auf eigene Versuche, die Notwendigkeit nach, bei der Dosierung die verschiedenen Grade der Virulenz der Hirnrinde, des Rücken- und verlängerten Markes zu achten, die z. B. bewirken, daß 1,0 g vom Rückenmark gleichwertig ist mit 0,1 g der Hirnrinde. Nitsch fordert, daß die Behandlung bei täglich zweimaliger Injektion nicht länger wie eine Woche — ausgenommen schwere, prognostisch ungünstige Verletzungen — dauern und mit fünf- bis sechstägigem Mark begonnen werden solle. Man darf Nitsch darin beipflichten, da eine zehntägige Behandlung, wie sie im Krakauer Institut bei Bujwid üblich, für den Arzt wie den Patienten etwa die Verminderung auf ein Fünftel der bisherigen Mühe, Kosten und Störung im Berufs- wie Familienleben bedeutet, daß eine derartige Modifikation der Pasteurschen Behandlungsmethode unzweifelhaft der Sache selbst zugute kämen und deshalb einer längeren, genaueren statistischen Feststellung in bezug auf die Resultate unterzogen werden sollte.

Die praktische Anwendung ist bereits von FERRAN in der Wutbehandlung eingeführt.

Die FERRANsche Methode der Wutschutzbehandlung besteht in der subkutanen Einverleibung des unveränderten Virus fixe. Nach mündlicher Mitteilung des Herrn Stabsarztes Dr. BRAUSEWETTER, der Gelegenheit hatte, die FERRANsche Methode aus eigener Anschauung kennen zu lernen und der eine gedruckte Gebrauchsanweisung der FERRANschen Methode (cf. d. Literaturverzeichnis) dem I. f. Infektionskrankheiten zur Verfügung stellte, geht FERRAN folgendermaßen vor: 0,08 g des virulenten Markes (V. f.) werden mit 0,02 g sterilisiertem Sand in einem Porzellanmörser sorgfältig verrieben unter tropfenweisem Zusatz von 8 ccm der Verreibungsflüssigkeit, die nicht näher bezeichnet wird, wahrscheinlich aber Kochsalzlösung oder Bouillon ist.

Unmittelbar nach Absetzen des Sandes wird die überstehende, klare Flüssigkeit verbraucht, in der Weise, daß in einer Sitzung 6 ccm dieser Vaccine mittelst drei Injektionen à 2 ccm an drei verschiedenen Körperstellen subkutan dem Patient einverleibt werden. Diese Injektionen werden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt. Kinder vertragen die gleiche Dosis wie Erwachsene. Bei sehr schweren Fällen von Infektion empfiehlt sich die Wiederholung der Behandlung nach einer Zwischenzeit von 5—10 Tagen.

Interessant ist die in dieser Anleitung aufgestellte Behauptung FERRANS, daß kleine Mengen des unveränderten Virus fixe selbst bei subkutaner Injektion tödlich wirken, und niemals immunisieren, große dagegen unschädlich sind und immunisierend wirken (l. c. pag. IX). Zur Begründung dieser Ansicht wird ausgeführt, daß die gleichzeitig mit dem Wuterreger einverleibte »toxisch« wirkende Substanz des Rückenmarkes im Körper der Geimpften Antitoxin erzeugt und zwar schneller als wie der Wuterreger zu den Gehirn- und Rückenmarkszellen gelangen könne. Die Menge der gebildeten Antitoxine hänge von der Quantität des eingeführten Materials ab und wäre natürlich bei Einverleibung kleiner Mengen des Virus fixe zu gering, um gegen die Wuterreger zu schützen. FERRAN schätzt die Resultate seiner Methode auf nur 0,2—0,4% Todesfälle in allen drei Gruppen.

Gegen die Verwendung frischen oder nur wenig getrockneten Impfmateriales im Beginn der Behandlung sind bisher immer noch aus dem im Mark neben dem Wuterreger vorausgesetzten und auch schon nachgewiesenen (BABES) Toxin Bedenken hergeleitet. Man könnte a priori auch umgekehrt bei nur achttägiger Behandlung eine quantitativ zu geringe Inkorporation dieses für den Immunsierungsprozeß vielleicht nicht gleichgültigen Toxins befürchten*). Die verschiedenen Gründe für die Existenz dieses Toxins sind bereits in diesem Handbuch, Bd. IV, S. 1280 ff. von MARX aufgeführt. Sie finden in neueren Tatsachen, teils klinischer, teils experimenteller Natur Ergänzung und Bestätigung. So berichtet REMLINGER über einen Fall von paralytischen Erscheinungen an den oberen und unteren Extremitäten am 12. Tage der Wutschutzimpfung, die nach 12 Tagen sich besserten und nach $1^1/_2$ Monaten verschwanden. Da der Gesamtverlauf gegen die Annahme einer etwa durch die Behandlung modifizierten Wut sprach, hält REMLINGER unter Bezugnahme auf zwei ähnliche ihm von BABES mitgeteilte Beobachtungen diese Erscheinungen für die Zeichen einer Intoxi-

*) Dieser Ansicht ist auch FERRAN. Vgl. die vorstehenden Ausführungen.

kation. Puscarin & Lebell beobachteten bei 7 von 200 Patienten leichtes Fieber, Gliederparese, sensible Störungen der unteren Extremitäten und Lendengegend, Urinretention und hartnäckige Verstopfung. Im Verlaufe der nicht unterbrochenen Behandlung schwanden diese Symptome, die von den Verfassern nur als Intoxikation gedeutet und auf Verwendung zu großer Mengen des Markes zurückgeführt werden.

Den experimentellen Nachweis mehrerer Toxine erwähnt Babes in Erweiterung frührerer Befunde (s. dieses Handbuch, Bd. IV, S. 1284). Aus den nervösen Zentren toller Tiere konnte er ein Gift gewinnen, das ebenfalls durch dichte Filter geht, durch Wärme schwerer zerstörbar ist als das eigentliche Virus und in größeren Mengen Lähmung und Tod des Versuchstieres herbeiführt. Weniger konstant sind die Versuche von Remlinger (Filtration von Wutemulsion durch Berkefeldkerzen ergab zuweilen Filtrate, die, wie der Tierversuch bewies, nicht infektiös, sondern toxisch wirkten), sowie Heller & Bertarelli. Filtrate von Wutgehirnemulsionen oder zerkleinerter und ausgepreßter Muskulatur erzeugten in den Versuchen von H. u. B. keine akuten Intoxikationserscheinungen, nur bisweilen Abmagerung, Lähmungserscheinungen, Marasmus und Tod. Das gleiche Resultat ergaben mit Hitze (1/2 Stunde auf 45—70°) behandelte Gehirnemulsionen oder filtrierte Preßsäfte (Druck von 300 Atm.) von Gehirn und Rückenmark. Völlig wirkungslos waren filtrierte Alkoholätherextrakte von Gehirnemulsionen, die Verarbeitung des Gehirns nach der Methode von Lustig, sowie das Serum lyssakranker Kaninchen*).

Soweit die Versuche der letztgenannten Forscher positiv sind, stimmen sie mit den Ergebnissen der früheren Versuche von Babes anscheinend überein. Die Annahme, daß bei der Verabfolgung des Markes auch Toxine den Patienten einverleibt werden, ist daher außerordentlich wahrscheinlich. Doch fehlt noch in dieser Richtung die genaue quantitative Bestimmung, ohne die praktisch verwertbare Rückschlüsse nicht gemacht werden können. Von praktischer Wichtigkeit für den Wutschutzbetrieb sind die Beobachtungen über Krankheitserscheinungen nach abgeschlossener Wutbehandlung. Chmjelewsky & Skschivan sahen bei zwei Patienten eine Myelitisform, die mit Temperatursteigerung, Paresen der Gesichtsmuskeln und Lidmuskulatur, zuweilen mit Respirationsstörungen einherging, nach 1 1/2—8 Wochen aber in Genesung endete. Auch Babes erwähnt in seiner letzten zusammenfassenden Mitteilung, allerdings als seltenes Vorkommnis, Neurosen, Neuritiden, Rückenmarksreizungen oder auch Bulbärparalysen, Myelitis und Landrywsche Krankheit infolge der Wutschutzimpfung, die ebenfalls in Genesung übergingen, bis auf einzelne Todesfälle (1 : 10000 bei Myelitis). Die ersterwähnten Autoren sprechen diese Erscheinungen als eine durch die Behandlung abgeschwächte Form der paralytischen Wut, Babes als Wirkung des antirabischen Toxins an. Sehr wahrscheinlich werden ähnliche seltene Beobachtungen auch auf anderen Wutschutzanstalten gemacht sein. Die Entscheidung, ob diesen Krankheitserscheinungen Giftwirkung oder durch die Behandlung abgeschwächte

---

*) Während Heller und Bertarelli bei ihren Versuchen keine oder nur äußerst schwache immunisierende Wirkung nachweisen konnten, liegen Mitteilungen von Remlinger und von Marie vor, daß durch Chamberlandkerzen (F), die den Wuterreger zurückhalten, aus Gehirnemulsionen usw. Stoffe in das Filtrat übertreten, mit denen wutempfindliche Tiere sicher immunisiert werden können.

Lyssaformen darstellen, wird bei der Unbestimmtheit des Krankheitsbildes nicht immer mit Sicherheit zu stellen sein.

Unter den Immunisierungsverfahren, die außer dem Pasteurschen Verfahren bekannt und studiert sind, darf die Simultanmethode — Verbindung von Virus fixe mit antirabischem Serum — Beachtung beanspruchen.

Von Babes wird die Unterstützung der Pasteurschen Methode durch Verwendung von antirabischem Serum empfohlen und praktisch angewandt. Mehrfach sind Tierversuche nach dieser Richtung auch mit unverändertem Virus fixe mit gutem Erfolg ausgeführt von Remlinger, Marie und Schnürer. Die Mischung des Virus fixe in frischem Zustande mit antirabischem Serum in vitro ist ungiftig und wird selbst bei subduraler Injektion von den Versuchstieren gut vertragen; die immerhin erfolgversprechende Anwendung des Verfahrens nach dem Vorschlag von Schnürer zur präinfektionellen Immunisierung von Hunden in Wutgegenden ließe sich vielleicht vervollkommnen und dann verallgemeinern. In letzterer Beziehung müssen auch die Versuche von Remlinger mit Virus fixe an Hunden interessieren, die in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen von Babes, Helmann, Högyes u. a. die verhältnismäßig geringe Virulenz des Virus fixe für Hunde bei subkutaner Injektion beweisen. (Von 14 Hunden starb nur einer, der mit 5 ccm infiziert war.) Selbst bei den wirksameren Infektionsarten, wie intramuskuläre, intravenöse (Vena jugularis) und intrazerebrale Injektion, blieb ein Teil der Hunde am Leben (80%, 60% bzw. 20%); zwei von den intravenös behandelten Hunden erkrankten mit charakteristischer Wut, doch trat Heilung ein. Beide Hunde waren immun; ihr Serum hatte stark rabizide Eigenschaften.

Für die Prophylaxe der Wut sind Beobachtungen wichtig, die beweisen, daß auch eine indirekte Übertragung der Wut auf Menschen vorkommt, wenn auch selten (Babes), sowie die mehrfach berichtete Infektion von Menschen von der unverletzten Schleimhaut aus, z. B. der Nase (Pace), des Anus (Remlinger) u. a. m. Experimentell ist die Frage mit positivem Resultat von Remlinger, Galtier & Conte bearbeitet (Nasenschleimhaut-Conjunctiva), während Galbiati neuerdings zu durchaus negativem Ergebnis gelangt (für Vaginal-, Anal-, Nasen-, Magenschleimhaut und Conjunctiva). Daß aber äußerst geringfügige Verletzungen oder auch nur das Entfernen der obersten Hornzellenschicht genügt, um selbst die Haut durchlässig für das Wutgift zu machen, beweisen die Versuche von Remlinger & Babes an der frisch rasierten Bauchhaut von Kaninchen. Alle diese Beobachtungen und Versuche lehren, daß schon die Berührung mit Tollwutmaterial infektiös werden kann, und der Praktiker hat daraus die Konsequenzen zu ziehen, wenn er gegebenenfalles vor die Frage gestellt wird, ob eine Behandlung angezeigt sei oder nicht. Unter den Behandlungsmethoden wäre schließlich noch die Radiumbehandlung von Tizzoni & Bongiovanni zu nennen. Die bisherigen vier vorläufigen Mitteilungen der Autoren lassen erkennen, daß eine vom Auge aus erfolgende Bestrahlung gegen Virus fixe und Straßenwut bei Tieren wirksam sein kann, ebenso aber auch, daß diese Versuche noch nicht abgeschlossen dementsprechend auch noch nicht auf Menschen ausgedehnt sind.

Gleichgerichtete Untersuchungen von Calabrese, Novy, sowie Danysz sind im wesentlichen nicht bestätigend ausgefallen, obwohl Novy mit erheblich viel intensiverer Bestrahlung arbeitete als Tizzoni und

Bongiovanni. Die von letztgenannten Autoren nicht beobachtete Beschädigung des Auges durch die Bestrahlung, die von vornherein zu erwarten wäre, wird dagegen von Danysz und Novy als nicht seltene Begleiterscheinung behauptet. Angesichts dieses Tatbestandes läßt sich ein Urteil über den Wert oder Unwert der Radiumbehandlung namentlich nach der praktisch-wichtigen Seite der Menschenbehandlung zurzeit nicht abgeben.

Schließlich wäre zu erwähnen, daß Ceni und Calabrese die von Frantzius behauptete Beeinflussung des Wutgiftes durch Röntgenstrahlen nicht haben bestätigen können.

Literatur.*)

Abba & Bormans, Sulla diagnosi istologica della Rabia. Riv. d'Ig. e. San. pubb., 1905, t. 16. — Dies., Sur le diagnostic histologique de la rage. Ann. de l'Inst. Pasteur, t. 19, p. 49.

Alezais & Bricka, Compt. rend. soc. biol., 1904, No. 14.

d'Amato, I corpi di Negri i rapporto all' eziologia e diagnosi della rabbia. La Rif. med., 1904, No. 23. — Ders., Ulteria ricerche sui corpi di Negri. Ibid., No. 45. — Ders., Sull' esistenza in natura di virus rabico rinforsato. Ibid., Anno 20, No. 6. — Ders., Sulla eziologia della rabbia. Gazz. degli ospedali, 1903, Nov. u. Atti del congresso di Med. intern. Padone, 1903, ottobre, p. 4.

Arloing & Pélissier, Societé des Sciences vétérin. de Lyon, 7 juillet 1901.

Babes, Versuche zur Auffindung des Wutmikroben. Sitzung der rumain. Akad., 1903, 3. Okt. — Ders., D. Übertragung d. Lyssa auf d. Menschen. Romània medica u. Presa medicala romàna, 1905, No. 19.

Babes & Cerchez, Expér. sur l'attenuat. du vir. rab. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893.

Baratt, Centrifugalisation and desintegration in relation to the virus of rabies. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35, S. 633. — Ders., Note on the disintegration of Rabies Brain substance. Proc. roy. Soc., 1903, t. 72, p. 353.

Bandini, P., Contributo alla conoscenza dei corpi di Negri nella rabbia. Arch. per la sc. med., 1904, 15, p. 207.

Bayon, Die Anwendung neuer Imprägnationsverfahren in d. pathologisch-histologischen Analyse d. Zentralnervensystems. Zentralbl. f. path. Anat. u. allg. Pathol., 1905, Nr. 2.

Bertarelli, E. & G. Volpino, Ricerche ed osservazioni sperimentali sulla rabbia. Nota I e II. Riv. d'Igien. e san. pubbl., 1903—04. Nota III. Ibid., 1905. — Dies., Nachforschungen und experimentelle Beobachtungen üb. d. Wutkrankheit. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35, S. 729.

Bertarelli, E., Sui rapporti tra le modificazioni di virulenza del virus rabbico de le modificazioni dei corpi de Negri. Riv. d'Igien. e san. pubbl., 1903. — Ders., Die Negrischen Körperchen im Nervensystem der wutkranken Tiere, ihr diagnostischer Wert und ihre Bedeutung. Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 37, S. 556. — Ders., Über die Wege, auf denen das Wutvirus zu den Speicheldrüsen des Hundes gelangt. Ebd., I. Abt., 1904, Bd. 17, S. 213. — Ders., Über Beziehungen zw. Virulenzmodifikationen des Wutvirus u. Veränderungen der Negrischen Körperchen. Ebd., Bd. 36, S. 42. — Ders., Ricerche ed. osservazioni sperimentali sulla Rabia. Riv. d'Igien. e san. pubbl., 1905, t. 16, No. 21. — Ders., Experimentelle Untersuchungen u. Beobachtungen üb. Tollwut. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 39, Nr. 4.

Bohne, Beitrag zur diagnostischen Verwertbarkeit der Negrischen Körperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 52.

Bongiovanni, Die Negrischen Körperchen und die durch fixes Virus verursachte Wutinfektion mit langsamem Verlauf. Ebd., Bd. 41, 3, S. 343.

Celli & de Blasir, Il virus rabbico è filtrabile? Rivista critica di clinica medica, 1903, No. 42. — Ders., Ist das Lyssavirus filtrierbar? Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 39.

*) Für die freundliche Überlassung seines sorgfältigen Literaturverzeichnisses nebst Auszügen ist der Verfasser bei der Abfassung dieses Beitrages Herrn Dr. Bohne zu besonderem Dank verpflichtet.

Chmjelewski & Skschivan, Eine milde Form paralytischer Lyssa nach Pasteurscher Schutzimpfung., Woprosy nerono-psichitscheskoi med., 1902, Bd. 7.
Courmont & J. Nicolas, Étude sur la virulence de l'humeur aqueuse des lapins morts de la rage. Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, 1904, Janv. u. Compt. rend. Soc. Biol., Bd. 55, 12. XII, 1903.
Calabrese, A., Sull' azione dei raggi Röntgen sul virus della rabbia. Rif. med., t. 21, No. 47. — Ders., Sull' azione del radio sul virus rabico. Ibid., t. 22, No. 2.
Ceni, C., L'azione dei raggi Röntgen sul virus rabico. La Clin. moderna, 1906, XI, 30.
Daddi, Sull' eziologica dell' idrofobia. Rivista critica di clin. med., 1903, No. 12. — Ders., Sull' eziologica della rabbia Ibid., Anno 4, No. 22. — Ders., Ricerche della Rabia. Ibid., 1904, Anno 5, No. 21–22. — Ders., Ibid., mai 1903. — Ders., Ibid., 1900, p. 261 u. p. 357.
Danysz, J., De l'action du radium sur le virus rabique. Ann. de l'Inst. Pasteur, 20, p. 206.
Dominicis, Sul valose della diagnosi istolog. della rabia. Policlinic. sez. prat., 1904, Nr. 29.
Ernst, W., Die Bedeutung der Negrischen Körperchen für die Wutdiagnose. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1906, 17.
Fasoli, Sulla colorazione des corpi di Negri nella infezione rabida. Policlinico sez. prat., 1904, No. 7.
França, La rage chez la blaireau et chez la forunc. Rivista de med. vet., 1905, No. 41 et 43. — Ders., La rage chez le renard. Compt. rend. soc. biol., 1905, No. 14. — Ders., La rage chez les muridae le murinae et microtinae. Ibid., t. 58. — Ders., La rage chez les muridae et chez le renard. Rev. de med. vet., 1905, No. 38. — Ders., La rage chez le hérisson. Ibid., No. 40.
Franke, Ein Fall von Tollwut beim Pferde. Fortschr. d. Veterinär-Hygiene, Jahrgang I, H. 10.
Frottingham, L., The rapid diagnosis of Rabies. The Journ. of med. research, 14, No. 3, p. 471.
Galbiati, L. P., Über den Durchtritt des Wutvirus durch intakte Schleimhäute. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 40, S. 644.
Galli-Valerio, B., Recherches expériment. s. la rage des rats etc. Ebd., S. 197.
Galtier, La rage à l'école vétérinaire de Lyon de 1890 à 1902. Journ. de méd. vét. et Zootechnic, 1903, p. 69.
Heller & Bertarelli, Beitrag zur Frage der Bildung toxischer Substanzen durch Lyssavirus. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36, S. 216.
Jolly, Étude expérimentale de quelques symptômes de la rage. Thèse de Lyon, 1900.
Instrucciones para la aplicación de la vacuna contra la rabia según el Método supra-intensivo del Dr. Ferrán. Barcelona 1901.
Kleine, F. K., Neue Beobachtungen zur Hühnerpest. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 51, S. 177.
Konradi, Ist die Wut vererbbar? Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 38, S. 60. — Ders., Weitere Untersuchungen zur Kenntnis d. Symptome u. Prophylaxe der experim. Lyssa. Ebd., S. 194.
Koppitz, W., Ist die Wut innerhalb des Inkubationsstadiums infektionsfähig? Berl. klin. Woch., 1906, Nr. 2.
Ladame, La rage expérimentale à virus fixe et ses lésions histologiques. Journ. de Neurologie, 1904, No. 405.
Lesieur, Cytologie et virulence du liquide céphalorachidien chez les rabiques. Compt. rend. soc. biol., 1904, Nr. 33.
Livon, Ch., Le diagnostic expérimental de la rage. Ibid., t. 57, p. 479.
v. Löte, J., Beiträge zur Kenntnis d. experimentellen Lyssa der Vögel. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35, S. 741. — Ders., Ist das Wutvirus auf Frösche übertragbar? Ebd., I. Abt., Bd. 52.
Luzzani, L., La dismotrazione del parassita specifico in un caso di rabbia nell' uomo. Arch. per la sc. med., Anno 28, 1904, No. 12 u. Bollet. de soc. med. chir. Pavia, 1904, vol. 1. — Ders., Nachweisung der spez. Parasiten in einem Falle von Tollwut b. Menschen. Zentralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36, S. 540. — Ders., Zur Diagnostik d. Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 49, Nr. 2. — Ders., Sulla diagnosi della rabbia. Arch. per le scienze med., 1904, vol. 28.
Luzzani, L. & Macchi, A., Sulla diagnosi della rabbia. Gazz. med. Ital., 1904, No. 25.
Maas, Ein Fall von Lyssa humana. Münch. med. Woch., 1905, Nr. 3.

Marie, A., Préservation du chien contre la rage par les mélanges de virus fixe et de sérum antirabique. Compt. rend. soc. biol., t. 59, p. 637. — Ders., Ibid., 29 novembre 1902, 18 juin 1904. — Ders., Filtrats de substance cérébrale et vaccination antirabique. Ibid., 1903, t. 55, p. 1290. — Ders., De quelques propriétés du serum antirabique. Ibid., 1904, t. 56, No. 22. — Ders., Note sur la rage chez les oiseaux. Ibid., Nr. 12. — Ders., Recherches sur le sérum antirabique. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1905, t. 18, p. 1. — La virulence du sang ches les animaux rabiques. Compt. rend. soc. biol., 25 mars 1905, t. 58, p. 544.

Maresch, R., Über die feinere Struktur der Negrischen Körper. Wien. klin. Woch., 1905, Nr. 25.

Marzocchi, V., Contributo alle questione della specifita dei corpi Negri. Arch. per le sc. med., 1904, Anno 28, No. 6.

Negri, Sull' eziologia della rabbia. La dimostrazione ... degli ucelli. Boll. della soc. med. chir. di Pavia, 22 janvier 1904, vol. 1. — Ders., Sull' eziologica della rabia. Note sulla morfologià e sul ciclo evolutivo del parassita specifico. Ibid., 30. 6., 1905. — Ders., Contributo allo studio dell' eziologia della rabbia. Ibid., 1903, vol. 3. — Ders., I. risultati delle nuove ricerche sull' eziologia della rabbia. Lo sperimentale, 1904, vol. 2. — Ders., Sull' eziologia della rabbia. La diagnosi della rabbia in base di nuove reperti. Ibid., 1903.

Nicolas, Splénectomie et polynucléose rabique chez le lapin. Compt. rend. soc. biol., 1903, t. 55, p. 1459. — Ders., I. Apparition d. l. Virulence dans la salive mixte des animaux rabiques. Ibid., t. 60, p. 620.

Nicolas & Bonnamour, Karyokinèse dans la surrénale du lapin rabique. Ibid., 1905, t. 59, p. 213.

Nicolle, Le Diagnostic expérimental de la rage avec les entres nerveux putréfiés. Ibid., 1904, t. 57, p. 349.

Nicolle & Chaltiel, Quelques faits et quelques expériences concernant la rage. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1904, Anno 18, p. 644.

Nitsch, Bemerkungen über die Pasteursche Methode d. Schutzimpfungen bei Tollwut. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 36. — Ders., Expériences sur la rage de la laboratoire (Virus fixe). Extrait du Bulletin de l'académie des sciences de Cracovie., 1904. — Ders., Expériences sur la rage de laboratoire (Virus fixe). Ibid., p. 309 et 668.

Nocard, Cacillée & Vallée, Bull. Acad. de méd., 1900, p. 476.

Nordhock Hegt, Compte rendu année de l'Inst. Past. de Welteruden analysé in »Le Caducée«, 16 juillet 1904.

Novi, J., Action du radium sur le virus rabique et sur la rage. Commun. à l'Acad. de sc. de Bologna, 20. XI. 1905.

Oshida, Über die prophylaktische Impfung von Lyssa. Mitt. der mediz. Ges. zu Tokio, 1902, Bd. 16, S. 1 u. 8.

Pace, D., E possible l'assorbimento di virus rabico sull' nomo per via della mucosa nasali. Giorn. intern. delle scienze med., 1903, Anno 25. — Ders., Osservazioni e richerche sulla rabia. Atti del XIII. congresso di medicina interna Padova 1903. — Ders., Sopra alcune formazioni eosinofile, simulante i corpi di Negri, sulli cellule dei gargli crubro-spinali dell' uomo idrofobo. Rif. med., 1904, No. 25. — Ders., I corpi di Negri nell sistemo nervosi dell' uomo idrofobo. Atti d. Congr. d. Med. intern. Padova 1903.

Palminsci, Gaz. méd. de Botkire, 1902, No. 5.

Paviot & Lesieur, Journ. de phys. et de pathol. génér., 1902, p. 677.

Pfister, Lyssa. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 35.

Puscarin & Lebell, Arch. de sciences méd. de Bucarest, mai-juillet 1900.

Poor, V. W., Pathological studies in rabies. Proceed. of the New York patholog. societ., vol. 4, No. 5.

Ramon y Cayal & Dalmacco-Garcia, Las lesiones del reticulo de las cellulas nervosas en la rabia. Trabajos del Laboratorio de investigaciones biolog. de la Universidad de Madrid 1904, t. 3, f. 4.

Remlinger, P., Rev d'Hyg., 20 avril 1903. — Ders., Contribution à l'étude de la toxine rabique. Compt. rend. soc. biol., 1904, Nr. 8. — Ders., La pilocarpine dans le traitement de la rage et des malad. infectieuses. Ibid., t. 57, 20 et 29 Oct. — Ders., La salive recueillie chez les animaux enragés après injection de pilocarpine n'est pas virulente. Ibid. — Ders., La tortue terrestre est réfractaire à la rage. Ibid., 1904, Nr. 36. — Ders., Le virus rabique traverse les bougies Berkefeld N et W. Ibid., 1904, t. 56, p. 150. — Ders., Absorption du virus rabique par la muqueuse pituitaire. Ibid., p. 41. —

Ders., Sur la destruction du virus rabique dans la cavité péritonéale. Ibid., t. 59, 23. XII. 1905. — Ders., Rage expérimentale de la souris et du rat. Ibid., 1904, t. 59, p. 42. — Ders., Le passage du virus rabique à travers les filtres. Ann. de l'Inst. Pasteur, I. et II. mémoire, t. 12, 25 décemb. 1903. — Ders., La salive d'un homme atteint de rage est-elle virulente. Compt. rend. soc. biol., 1904, No. 3. — Ders., B. de l'Inst. P., 1904, p. 794. — Ders., Contribution à l'étude de mélange de sérum antirabique et du virus fixe. Compt. rend soc. biol., 1905, t. 59, p. 658. — Ders., Transmission de la rage par coup de griffe. Ibid., t. 60, p. 16. — Ders., Vaccination du monton contre la rage à l'aide des mélanges virus-serum. Ibid., t. 57, 29. X. — Ders., Contribution à l'étude du virus rabique fixe. Son innocuité relative pour le chien. Ibid., 1904, Nr. 32. — Ders., Action de la centrifugation sur le virus rabique. Ibid., 1905, t. 58. — Ders., A quel moment le bulbe des lapins rabiques de passage devient-ils virulent? Ibid., t. 18. — Ders., Un cas de rage consécutif à une mossure de souris. Ibid., 1 juillet 1905, t. 59. — Ders., Absorption du virus rabique par la pean fraichement rasée. Ibid., 22 juillet 1905, t. 59, p. 198. — Ders., Syndrome de Landry et rage paralytique. Ibid., 1906, t. 60, p. 818. — Ders., A quel moment le cerveau des hommes et des animaux, mordus par un chien enragé, devient-il virulent? Ibid., 10 juin 1905.

Remlinger & Mustapha-Effendi, Vaccination des herbivores contre la rage. Rec. méd. vétér., 15 Mai 1904. — Dies., Deux cas de guérison de la rage expérimentale ches le chien. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1904, t. 18, p. 241.

Rosenthal, W., Über Beziehungen zwischen Hühnerpest und Lyssa. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 40.

Scavonetto Materazzi, C., Importanza dei corpi di Negri nella diagnosi pratica della rabbia. Gazz. de Ospedal., 26, No. 133.

Schnürer, Zur präinfektionellen Immunisierung d. Hunde gegen Lyssa. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1905, Bd. 51.

Sertoli & Stefanelli, Azione disinfectante della formalica sul virus rabico. Riv. d'Igiene e Sanità pubbl., 1903, No. 24.

Schiffmann, Josef, Zur Kenntnis der Negrischen Tollwutkörperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 52, 2, S. 199.

Sinn, Rabies its place amongst Germ. Diseases, and its origin in the animal kingsdom. Brochure de 290 p. London 1903.

Stanton, E., The etiologie of rabies. Albany. Med. Journ., 1905, p. 184.

Stazzi, Das Negrische Körperchen n. d. Schnelldiagnose der Wut. La clin. vet., 1904, No. 42.

Thurmann, Eigentümliche Tollwuterkrankung. Berl. tierärztl. Woch., 1904, Nr. 33.

Tizzoni, G. & A. Bongiovanni, a) L'azione dei raggi di Radio sul virus rabido in vitro e nell' animale Note préliminaire. Acad. d. Sciences di Bologne, avril 1905. — b) Dies., La cura della rabbia coi raggi di Radio. Ibid., 28 mai 1905. — c) Dies., Ancora sulla cura della rabbia coi raggi del radio e sul loro mecanismo d'azione. Rendiconti d. R. Acad. dei Lincei, vol. 14, sér. 5, Fasc. 6. — Dies., Die Behandlung der Wut mit Radiumstrahlen. Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 39, H. 4. — Dies., Über die Heilwirkung der Radiumstrahlen bei der durch Straßenvirus verursachten Wut. 4. vorläuf. Mitteilung. Ibid., Bd. 40, S. 745. — Dies., Weiteres über die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen und über den Mechanismus ihrer Wirkung. 3. vorläuf. Mitt. Ebd., Bd. 42, 1, S. 80.

Vallée, Sur le diagnostic histologique et la rage. Bull. d. la soc. cent. d. méd. vét., 1903, No. 4. — Ders., Compt. rend. soc. biol., 24 janv. 1903. — Ders., Reveil de méd. vét., 28 février 1903.

di Vestea, Ulteriori osservazioni circa la filtrabilita del virus rabido. La Med. ital., 1904, Nr. 13. — Ders., Dei più recenti studii circa la natura del Virus rabico. Giorn. ital. d. Sc. Med., 1903, No. 6 u. 7. — Ders., Di alcune proprietà biologiche di filtrati rabici in confronto con le emulsioni di sostanze nervose da cui provengono. Ann. d'Ig. sperim., 1905, t. 14, f. 3 u. Riv. di Igien., 1905, 5.

Volpino, Sopra alcuni reperti nelle cellule nervose di animali affetti di rabbia sperimentale. Riv. d'Ig. e Sanità publ., 1 avril 1903. — Ders., Sulla diagnosi istologica della rabia. Ibid., t. 15, p. 20. — Ders., Über die Bedeutung der in den Negrischen Körpern enthaltenen Innenkörperchen und ihren wahrscheinlichen Entwicklungsgang. Zentralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 37. — Ders., Sulla Struttura dei corpuscoli contenuti nell' interno dei corpi di Negri. Riv. d'Igien. e San. pubbl., 1905, t. 16. — Ders., Sulla struttura dei corpi de-

scritti da Negri nella rabbia. Arch. per le sc. med., 1904, t. 28, No. 11. — — Ders., Su alcune modificazioni chi presentano i corpuscoli contenuti sull' interno dei corpi di Negri. Riv. d'Ig. e San. pubbl., t. 16, No. 21. — Ders., Sopra alcuni reperti morfologici nelle cellule nervose di animali affetti da rabbia sperimentale. Ibid., Aprile 1903 u. Giorn. de r. accad. d. med. Torino, 1903, vol. 4. — Ders., Sulla fine struttura dei corpi di Negri nella rabia. Gazz. med. ital., 1904, No. 13 u. Riv. d'Ig. e San. pubbl., vol. 15, No. 7.

Way, The Negri bodies and the diagnosis of rabies. Amer. Veter. Rev., 1905, vol. 29.

Williams, A., Negri bodi r. spec. reference to diagnosis. Proceed. of the N. Y. pathol. Society, 1905.

Williams & M. M. Lowden, The etiology and diagnosis of hydrophobia. The Journ. of infect. diseas., 1906, vol. 3, No. 3.

Zaccaria, Sulla presenza e distribuzione dei corpi di Negri in un caso di rabbia umana. Ann. d'Ig. sperim., 1905, t. 15, fasc. 2.

Zagario, Trasmissione della rabia duranti il periodo di incubazione. Giorn. della R. Soc. e Acad. vet. Ital., 1903, No. 47.

XV.

Paratyphus.

Von

Stabsarzt Dr. K. H. Kutscher,
Berlin.

I. Einleitung. Historisches.

Unter Paratyphus verstehen wir eine akute Infektionskrankheit, welche klinisch häufig ähnlich wie der Abdominaltyphus, oft jedoch nach neueren Untersuchungen auch unter den Erscheinungen schwersten akuten Brechdurchfalles (Cholera nostras) verläuft. Der Infektionsverlauf und die Infektionsbedingungen sind vielfach denen des Abdominaltyphus analog. Ätiologisch ist indes der Paratyphus scharf vom Abdominaltyphus zu trennen, da die beiderseitigen Erreger nicht nur kulturell, sondern auch in immunisatorischer Beziehung durchaus heterologe Bakterien sind. In Rücksicht auf diese letztere Tatsache kann man nicht im Zweifel sein, daß die Bezeichnung »Paratyphus«, welche ursprünglich von den französischen Forschern ACHARD & BENSAUDE[1] stammt, aber unabhängig von diesen durch SCHOTTMÜLLER[2] in die deutsche Nomenklatur eingeführt wurde und sich hier eingebürgert hat, nicht gerade glücklich gewählt ist. Der Name »Paratyphus« kann bei dem mit der ätiologischen Forschung weniger Vertrauten leicht den Eindruck erwecken, als ob es sich bei der genannten Krankheit um eine Abart des klassischen Abdominaltyphus handele, obgleich in Wirklichkeit beide Erkrankungen wohl auseinander zu halten sind.

Im Jahre 1896 beschrieben zuerst ACHARD & BENSAUDE[1] als »Infections paratyphoidiques« zwei unter dem klinischen Bilde des Abdominaltyphus verlaufene Erkrankungen, bei denen sie nicht den Typhusbacillus, sondern einmal aus dem Harn, das andere Mal aus einer Gelenkeiterung Bakterien züchteten, welche sich von dem EBERTH-GAFFKYschen Bacillus in vieler Beziehung abweichend verhielten. Im folgenden Jahre gaben dann WIDAL[3] und später WIDAL & NOBÉCOURT[4] eine Beschreibung von anscheinend identischen Bakterien, die sie aus einem Halsabzeß nach einer lange Jahre zurückliegenden angeblichen Typhusinfektion isoliert hatten. In Anlehnung an einen Ausdruck, welchen zuerst GILBERT[5] gebraucht hatte, wurden damals und in der Folge derartige Fälle vielfach, so auch von WIDAL & NOBÉCOURT[4] als Parakoliinfektionen bezeichnet, da die als Erreger gefundenen Bakterien im System eine Mittelstellung zwischen dem Typhusbacillus und dem

Bact. Coli einzunehmen schienen. Es folgte nun im Jahre 1898 die Mitteilung von GWYN[6], welchem es gelang, aus dem Blut eines unter den klinischen Erscheinungen des Abdominaltyphus verlaufenen Falles Paratyphusbazillen zu gewinnen, die von dem Krankenserum deutlich agglutiniert wurden. Typhusbazillen wurden gar nicht beeinflußt. Eine größere Reihe hierher gehöriger Veröffentlichungen findet sich dann im Anschluß an die genannten Arbeiten in der englisch-amerikanischen Literatur, von denen diejenigen von CUSHING[7], HEWLETT[8], COLEMAN & BUXTON[9], LONGCOPE[10], HUME[11], LIBMAN[12], MELTZER[13] genannt seien.

In Deutschland waren es in erster Linie die Untersuchungen von SCHOTTMÜLLER[2, 14] sowie KURTH[15], welche die Aufmerksamkeit der Bakteriologen und Kliniker der Paratyphusfrage zuwandten. SCHOTTMÜLLER konnte im Jahre 1900 in sechs epidemiologisch nicht zusammenhängenden Fällen aus dem Blute von unter typhusähnlichen Erscheinungen Erkrankten durch Züchtung Stäbchen darstellen, welche nicht nur morphologisch und kulturell, sondern vor allem auch durch ihr Verhalten dem Krankenserum und Typhusimmunserum gegenüber vom Typhusbacillus deutlich unterschieden waren. Typhusbazillen wurden dagegen nicht gefunden. SCHOTTMÜLLER gab hauptsächlich in Berücksichtigung des klinischen Verlaufes seiner Fälle und der augenscheinlichen verwandtschaftlichen Stellung seiner Mikroorganismen zum EBERTH-GAFFKYschen Typhusbacillus den von ihm gezüchteten Bakterien, wie schon erwähnt, die Bezeichnung »Paratyphusbazillen«. Er hob schon damals scharf die ätiologische Bedeutung der genannten Bakterien für viele unter dem Bilde des Abdominaltyphus verlaufende, jedoch nicht vom EBERTH-GAFFKYschen Typhusbacillus hervorgerufene Infektionen hervor. Wie SCHOTTMÜLLER bereits selbst erkannte und wie später durch DE FEYFER & KAYSER[16] bestätigt wurde, zerfallen die von ihm isolierten Bakterien in zwei deutlich unterscheidbare Unterarten, welche KAYSER[16] als Typus A und B des Paratyphusbacillus bezeichnete.

Unabhängig von SCHOTTMÜLLER und fast gleichzeitig mit diesem berichtete KURTH[15] über ähnliche Beobachtungen bei einer Anzahl von typhusähnlichen Erkrankungen in Bremen. Auch KURTH fand unter fünf Fällen zweimal an Stelle des Typhusbacillus als Erreger Bakterien, die kulturell ein anderes Verhalten zeigten als dieser. KURTH bezeichnete das von ihm isolierte Bacterium als »Bacillus bremensis febris gastricae«. KURTH neigte der Ansicht zu, daß derselbe mit dem GÄRTNERschen Bacterium enteritidis identisch sei. Nach den Untersuchungen von BRUNS & KAYSER[17] sowie CONRADI, V. DRIGALSKI & JÜRGENS[18] handelt es sich bei dem KURTHschen Bacillus jedoch ebenfalls um einen Paratyphusbacillus vom Typus B.

Die folgenden Jahre lieferten im Anschluß an die Veröffentlichungen der genannten Autoren eine große Reihe analoger und ähnlicher Beobachtungen, auf welche wir im Abschnitt »Ätiologie« noch zurückkommen werden. Bemerkt sei hier jedoch sogleich, daß sich die folgenden Ausführungen weiterhin zunächst nur mit dem sogenannten SCHOTTMÜLLERschen Typus B des Paratyphusbacillus beschäftigen werden. Ihm kommt wegen seines überwiegend häufigeren Vorkommens und wegen seiner Beziehungen zur Gruppe der sogenannten Hogcholerabakterien die bei weitem größere Bedeutung zu. Der BRION-KAYSERsche Typus A des Paratyphusbacillus ist bisher nur verhält-

nismäßig selten als Erreger typhusähnlicher Erkrankungen gefunden worden. Von den oben bereits genannten Arbeiten behandeln Fälle von Paratyphus A diejenigen von GWYN, CUSHING, COLEMAN & BUXTON, JOHNSTON (ein Fall), HEWLETT, vielleicht HUME, SCHOTTMÜLLER (zwei Fälle). Über den Paratyphus A wird später in einem besonderen Abschnitt weiter berichtet werden.

II. Ätiologie.

Der Beweis für den ätiologischen Zusammenhang des Paratyphusbacillus B mit der Paratyphusinfektion ist in einer großen Reihe von Untersuchungen von den verschiedensten Autoren durch den bakteriologischen Nachweis der Erreger in zahlreichen Krankheitsfällen erbracht worden. Zugleich ließen diese Untersuchungen erkennen, daß der Paratyphus eine über den größten Teil der zivilisierten Welt verbreitete Infektionskrankheit ist. So finden sich Mitteilungen über Paratyphus nicht nur in der europäischen und nordamerikanischen, sondern z. B. auch schon in der japanischen Literatur.

Der bakteriologische Nachweis der Paratyphusbazillen in Krankheitsfällen gelingt hauptsächlich in den Darmentleerungen, dem Harn und dem Blut bzw. den Roseolen der Erkrankten sowie in den Organen an Paratyphus Gestorbener.

In den Fäces der Paratyphuskranken lassen sich die Krankheitserreger mit den neueren Untersuchungsmethoden namentlich auf der Höhe der Krankheit fast regelmäßig nachweisen. Die erste Mitteilung über die Isolierung des Bacillus aus dem Darminhalt findet sich bei KURTH[15]. Bei der von CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS[18] sowie HÜNERMANN[19], PRIEFER[20] und JÜRGENS[21] genauer beschriebenen ersten größeren Paratyphusepidemie in Saarbrücken gelang der Nachweis in den Fäces der Kranken unter 38 untersuchten Fällen 18mal. Gleichzeitig fanden sich damals Paratyphusbazillen bei zwölf sporadischen endemischen Fällen im Regierungsbezirk Trier. CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS bezeichneten die von ihnen isolierten Bakterien als »Typhoidbazillen«. Diese Bezeichnung erschien jedoch wenig glücklich gewählt, da man in England und Nordamerika unter »Typhoid fever« den echten EBERTH-GAFFKYschen Abdominaltyphus versteht. Sie hat infolgedessen auch in die Nomenklatur keine allgemeine Aufnahme gefunden. In Berücksichtigung dieser Tatsache schlug übrigens JÜRGENS selbst später statt Typhoidbazillen die Bezeichnung »SCHOTTMÜLLERscher Bacillus« vor, da dieser Autor der erste gewesen sei, der eine einwandsfreie Beschreibung des Paratyphusbacillus gegeben habe. Die Saarbrückener Epidemie ist die erste, bei welcher durch genaue bakteriologische Untersuchungen der Nachweis des epidemischen Auftretens des Paratyphus erbracht wurde. Bisher hatten sich die mitgeteilten Beobachtungen über den Paratyphus stets nur auf sporadische Erkrankungen bezogen. Die Mitteilungen von DE FEYFER & KAYSER[16] über eine kleine En- bzw. Epidemie von 14 unter dem klinischen Bilde des Abdominaltyphus in Eibergen (Holland) verlaufenen Fällen stützen sich nicht auf bakteriologische Befunde, sondern lediglich auf den positiven Ausfall der WIDALschen Reaktion für Paratyphus-B-Bazillen (unter 14 Fällen neunmal positiv). Man wird es aber immerhin als

wahrscheinlich annehmen dürfen, daß es sich auch in diesen Fällen in der Tat um durch den Paratyphusbacillus B hervorgerufene Erkrankungen gehandelt hat, wenn man auch im allgemeinen für den sicheren ätiologischen Beweis den Bazillennachweis verlangen muß. Hierher gehören ferner die Mitteilungen von BELJAEFF[52]. Die neun Fälle von ZUPNIK & POSNER[83] basieren zum größten Teil lediglich auf Agglutinationsprüfungen des Krankenserums, nur zweimal konnten Paratyphusbazillen isoliert werden, einmal davon aus Fäces. Die Paratyphusbazillen sind dann weiterhin in einer großen Reihe von sporadischen und epidemischen Krankheitsfällen aus dem Stuhl gezüchtet worden. Namentlich die mannigfachen Untersuchungen gelegentlich der Typhusbekämpfung in der Rheinprovinz und den Reichslanden haben uns einen Einblick in die Häufigkeit ihres Vorkommens bei Paratyphuskranken verschafft. Es scheint einigermaßen sicher zu sein, daß der Nachweis in den Darmentleerungen der Paratyphuskranken, wie bereits erwähnt, wenigstens auf der Höhe der Krankheit, mit großer Regelmäßigkeit vermittels der neueren verbesserten bakteriologischen Untersuchungsmethoden gelingt. (LÖFFLERsche Malachitgrünnährböden, LENTZ & TIETZ.) LENTZ[23] konnte aus 51 zur Untersuchung gelangten Stuhlproben jedesmal die Krankheitserreger isolieren. VAGEDES[24] konnte ferner in sieben Fällen von akuten Paratyphuserkrankungen nach dem Genuß einer infizierten Mehlspeise sechsmal in den Darmentleerungen Paratyphusbazillen nachweisen. FRIEDEL[25] gelang der Nachweis bei 35 Untersuchungen in 100% der Fälle. Bei der von LEMBKE[26] beschriebenen Paratyphus-Epidemie in Sobernheim wurde zwar der ätiologische Nachweis in der Mehrzahl der Fälle nur durch den positiven Ausfall der GRUBER-WIDALschen Reaktion erbracht, jedoch ließen sich auch, wie LENTZ[133] und FRIEDEL[134] berichten, in einer größeren Anzahl von Fällen die Paratyphusbazillen im Stuhl der Erkrankten kulturell nachweisen. B. FISCHER[27] hatte bei der bakteriologischen Stuhluntersuchung unter 42 Fällen 38mal positive Ergebnisse. Über einige weitere positive Stuhlbefunde berichten ferner BRION & KAYSER[28] und ROLLY[36]. Nach den neuerdings mitgeteilten Untersuchungen von HETSCH[22] konnten während einer größeren unter dem Bilde der Cholera nostras verlaufenden Kontaktepidemie von Paratyphus in Kottbus und Umgebung ebenfalls die Erreger wiederholt in den Darmentleerungen festgestellt werden, desgleichen von LEVY & FORNET[131] bei einer in Straßburg unter dem Bilde der akuten Gastroenteritis verlaufenden Epidemie von 7 Fällen. In drei im Laufe d. J. im Institut für Infektionskrankheiten untersuchten Darmschlingen, welche wegen ihres makroskopischen Aussehens und der reiswasserähnlichen Beschaffenheit des Inhaltes stark choleraverdächtig erschienen waren, konnten ferner von MÜHLENS und ROTHE ebenfalls Paratyphusbazillen nachgewiesen werden. Über das Vorkommen von Paratyphusbazillen als Erreger von Fleischvergiftungen s. Abschnitt VII.

Die meisten der mitgeteilten Untersuchungsergebnisse (LENTZ, FRIEDEL, FISCHER) lassen erkennen, daß der Nachweis der Paratyphusbazillen im Stuhl mit Hilfe guter Untersuchungsmethoden in einer wesentlich größeren Anzahl der Fälle gelingt als beim EBERTH-GAFFKYschen Typhusbacillus.

Bezüglich der Zeit des Auftretens der Krankheitserreger in den Darmentleerungen sowie der Zeit ihres Verschwindens aus diesen in der Rekonvaleszenz ist zu bemerken, daß in 17 von 23 von CONRADI,

v. Drigalski & Jürgens untersuchten Fällen der Saarbrückener Epidemie die Bazillen bereits innerhalb der ersten Krankheitswoche nachgewiesen werden konnten. Sie wurden hier zeitweise in so großer Menge ausgeschieden, daß sie alle anderen Bakterien der Darmflora verdrängt zu haben schienen. Schon in den nächsten Tagen waren sie bei denselben Kranken zum Teil bereits wieder vollständig verschwunden oder nur noch vereinzelt nachweisbar. Bei einigen der Paratyphusfälle betrug jedoch die Ausscheidung der Bazillen mit den Darmentleerungen eine Zeit von mehreren, in einem Fall bis zu 8 Wochen. Über besonders lange andauernde Bazillenausscheidung in den Fäces bei Paratyphus berichten neuerdings Friedel[25] und besonders Lentz[23], der mehrere Fälle beobachtete, in denen noch nach $2\frac{1}{2}$ bis $9\frac{1}{2}$ Monaten nach Ablauf der Erkrankung Paratyphusbazillen im Stuhl, und zwar meist in Reinkultur bakteriologisch nachweisbar waren. Hier finden sich also ähnliche Verhältnisse wie beim Abdominaltyphus. Nach Lentz[29] ist eine sehr lange Dauer der Bazillenausscheidung in den Fäces bei Paratyphus besonders häufig.

Bezüglich der ätiologischen Beweiskraft des Vorhandenseins der Paratyphusbazillen im Darm für das Bestehen einer Infektion liegen die Verhältnisse ebenso wie beim Typhus. Wir wissen durch die Untersuchungen von Conradi, v. Drigalski & Jürgens u. a., daß auch beim Paratyphus gesunde temporäre Bazillenträger vorkommen, ferner hauptsächlich auf Grund der Beobachtungen von Lentz, Friedel u. a., daß auch hier chronische Bazillenausscheider keine Seltenheit sind. Der Bazillennachweis im Stuhl kann daher auch beim Paratyphus nur beim gleichzeitigen Bestehen klinischer bzw. reaktiver Symptome als beweisend für die zustande gekommene Infektion gelten.

Der sichere Nachweis der Paratyphusbazillen im Urin der Kranken und Rekonvaleszenten ist ebenfalls wiederholt erbracht worden (Achard & Bensaude[1], Kurth[15], Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18, 21], B. Fischer[27], Kutscher[110]). Genauere Beobachtungen über die Häufigkeit des Vorkommens und die Dauer der Ausscheidung im Urin, wie wir sie über die analogen Verhältnisse beim Eberth-Gaffkyschen Bacillus besitzen, liegen bisher meines Wissens noch nicht vor. Es dürfte jedoch gestattet sein, aus den bisherigen Befunden beim Abdominaltyphus gewisse Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Paratyphus zu ziehen.

Für die ätiologische Bedeutung des Paratyphusbacillus am beweisendsten sind die mannigfachen Befunde desselben im Blut der Erkrankten. Hierher gehören die Mitteilungen von Schottmüller[2, 14] über vier Fälle von Paratyphus B, ferner von Korte[30] (ein Fall), Jochmann[32], Rolly[36], (zwei Fälle), Brion & Kayser[28] und Kayser[31] (drei Fälle). Sehr wahrscheinlich um Paratyphus B handelt es sich bei den drei Fällen von Ruediger[33], sowie einem Fall von Smith[34]. Der von Ascoli[35] mitgeteilte Fall von positiver Züchtung aus Blut dürfte durch einen zunächst inagglutinablen Eberth-Gaffkyschen Typhusbacillus bedingt gewesen sein. Die kulturellen Merkmale des Ascolischen Bacillus stimmten genau mit denjenigen des Typhusbacillus überein. Nicht bakteriologisch genügend klargestellt ist ferner der Fall von Brill[42], in welchem intra vitam aus dem Milzblut koliähnliche Bakterien isoliert wurden.

Die Paratyphusbazillen treten ebenso wie der Eberth-Gaffkysche Bacillus im zirkulierenden Blute der Kranken bereits in den ersten Krankheitstagen auf und können während des ganzen Krankheitsver-

laufes dort angetroffen werden. Die SCHOTTMÜLLERschen Befunde stammten vom 4. (zwei Fälle), 10. bzw. 15. Tage der Erkrankung, der von KORTE vom 20., die von ROLLY vom 7. bzw. 9. und die von BRION & KAYSER vom 5., 6. und 11. Krankheitstage.

Diesen Befunden von Paratyphusbazillen im Blute schließen sich diejenigen in den Roseolen an. Mitteilungen über vier Fälle dieses Nachweises während der Saarbrückener Epidemie finden sich bei CONRADI, V. DRIGALSKI & JÜRGENS[18] vom 6. bzw. 7. und 8. Krankheitstage, sowie HÜNERMANN[19].

In der Gallenblase wurden Paratyphusbazillen ebenfalls wiederholt in sicheren Paratyphusfällen nachgewiesen. Beobachtungen am Lebenden hierüber enthalten die Veröffentlichungen von PRATT[38] (ein Fall) sowie FORSTER & KAYSER[39] (vier Fälle). Namentlich bei den sogenannten »chronischen Bazillenträgern« scheint auch hier wie beim Typhusbacillus die Gallenblase der Prädilektionsort für die Ansiedelung der Paratyphusbazillen zu sein.

In Abszessen, welche im Anschluß an Paratyphuserkrankungen entstanden waren, gelang der Nachweis der Erreger PRATT[38], B. FISCHER[27] und KRANEPUHL[40]. Bei dem von WIDAL & NOBÉCOURT[4] mitgeteilten hierher gehörigen Fall (Abszeß in der Gegend der Schilddrüse) lag die angeblich überstandene, unter dem Bilde des Typhus verlaufene Erkrankung bereits eine lange Reihe von Jahren zurück, so daß man über den Zusammenhang derselben mit der Eiterung im Zweifel sein kann.

Im Lochialsekret konnte B. FISCHER[27] einmal den Paratyphusbacillus nachweisen.

In Organen von an Paratyphus Gestorbenen wurden die Bazillen ebenfalls wiederholt kulturell sicher festgestellt. Es sind hier zu nennen die Mitteilungen von LUCKSCH[37] (Milz und Galle), VAGEDES[24] (Milz, Leber, Niere), BRION & KAYSER[31] (Herzblut, Galle, Milzsaft, Mesenterialdrüsen, Tonsillen, Milch, Ventrikelsaft, Spinalflüssigkeit) und ROLLY[36] (Milz und Darm). Die von CRAIGN & WHITE[43], MC. DANIEL[44] sowie STRONG[45] mitgeteilten Befunde über Paratyphusbazillen in Leichenteilen sind nicht sicher zu verwerten, da sie nicht genügend bakteriologisch geklärt sind. Der von SCHMIDT[46] beobachtete und als Paratyphus angesprochene Fall (Züchtung aus Endokard) ist kein Paratyphus, sondern Typhus gewesen. Das ursprünglich sich schon kulturell wie der EBERTH-GAFFKYsche Bacillus verhaltende isolierte, zunächst für Typhusserum inagglutinable Bacterium ist später von diesem agglutiniert worden (KORTE[30]). Bei durch Paratyphusbazillen hervorgerufenen Fleischvergiftungsfällen konnten TRAUTMANN[60], V. DRIGALSKI[65] und KUTSCHER[110] die Bazillen in den Organen von Gestorbenen nachweisen.

Außer den oben erwähnten Befunden von Paratyphusbazillen in Krankheitsfällen, welche zum Teil schon kritisch beleuchtet sind, ist noch eine Anzahl von Mitteilungen veröffentlicht worden, die sich ebenfalls nicht ganz sicher verwerten lassen, weil zum Teil überhaupt keine Bakterien als Erreger isoliert (Diagnose lediglich auf Grund der GRUBER-WIDALschen Reaktion gegen Paratyphusbazillen) oder letztere nicht so genau beschrieben sind, daß ihre Identifizierung mit Paratyphusbazillen möglich ist. Erwähnt seien als hierher gehörig die Veröffentlichungen von BRION[41], ALLARIA[47], KAYSER[48], FIRTH[49], ERNE[50], LEO[51].

Mischinfektionen sind bei Paratyphus wiederholt beschrieben worden. Der Fall von Mischinfektion mit Typhus von DE FEYFER & KAYSER[16] läßt sich als solcher nicht aufrecht erhalten, da die Diagnose,

wie oben bereits erwähnt, nicht auf Grund des Bazillenbefundes, sondern lediglich nach Maßgabe des Ausfalles der Serumreaktion gestellt wurde. Durch mannigfache neuere Untersuchungen (JÜRGENS, ZUPNIK, LENTZ u. a.) müssen wir indes jetzt als erwiesen ansehen, daß, wenn auch selten, so doch nicht in allen Fällen die höchsten Reaktionswerte des Krankenserums der infizierenden Bakterienart entsprechen. JOCHMANN[32] teilt einen Fall von Mischinfektion mit Scharlach bei einem Kinde mit. Die Paratyphusbazillen wurden intra vitam aus dem Blut isoliert. Im Vordergrunde hatte im klinischen Verlauf das Bild des Scharlachs gestanden. CONRADI[81] konnte in seinem Fall aus den Fäces neben zahlreichen Typhus- vereinzelte Paratyphusbazillen des Typus B isolieren. Letztere wurden ferner aus dem Wasser gezüchtet, auf dessen Genuß vermutlich die Infektion zurückzuführen war. Auch der CONRADIsche Fall ist nicht völlig beweisend. Man vermißt die Züchtung beider Krankheitserreger aus dem Blut und die Anstellung der GRUBER-WIDALschen Reaktion. GAETHGENS[82] schließlich konnte in dem von ihm mitgeteilten Fall von Mischinfektion intra vitam aus dem Blut Typhusbazillen und in der Rekonvaleszenz aus den Fäces neben letzteren Paratyphusbazillen vom Typus B durch Züchtung gewinnen. Das Krankenserum agglutinierte beide Bakterien hoch, auch im PFEIFFERschen Versuch besaß es Schutzkraft gegen Paratyphusbazillen. Der CASTELLANIsche Absättigungsversuch sprach ebenfalls für Mischinfektion. Wir wissen indes heute, daß der Ausfall des CASTELLANIschen Versuches für das Vorhandensein einer Mischinfektion nicht immer als beweisend angesehen werden darf, da gerade die Bakterien der Paratyphusgruppe zuweilen selbst ihre homologen Agglutinine nicht stets maximal abzusättigen vermögen (CITRON[106]). Die Schutzkraft des Serums im PFEIFFERschen Versuch ist auch in diesem Falle nicht unter allen Umständen beweiskräftig, da zuweilen mit einer Bakterienart der Typhus-Koli-Gruppe hergestellte Immunsera auch gegen eine verwandte Art hohe Schutzwerte entwickeln können. (Vgl. z. B. die Mitteilungen von BÖHME[66] [Typhus und Psittacose] und KUTSCHER & MEINICKE[56] [Typhus und Bact. Enteritid. Gärtner]). Man vermißt auch in dem GAETHGENschen Falle als Schlußglied des Beweises der Mischinfektion die Züchtung der Paratyphusbazillen aus dem Blute. Nach dem Gesagten sind absolut einwandsfreie Mischinfektionen von Paratyphus und Typhus bisher noch nicht beobachtet.

Umfassende Literaturübersichten über die in das Gebiet der Ätiologie des Paratyphus gehörenden Arbeiten finden sich in dem Sammelreferat von CLEMENS[53], ferner bei BRION[54] und TRAUTMANN[55].

III. Morphologie, kulturelles Verhalten, bakteriologische Diagnose, Widerstandsfähigkeit, Tierpathogenität, Giftbildung.

1. Morphologie und Färbbarkeit.

Der Paratyphusbacillus-Typus B ist ein in der Regel sehr lebhaft bewegliches Kurzstäbchen mit abgerundeten Enden (SCHOTTMÜLLER[2], LIBMAN[12], LONCOPE[10], CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS[18], KORTE[30], RUEDIGER[33], BELJAEFF[52], VAGEDES[21], KUTSCHER & MEINICKE[56], BOCK[57] u. a.). Die Beweglichkeit ist im allgemeinen größer als die des EBERTH-

Gaffkyschen Typhusbacillus (Schottmüller[2], Korte[30], Beljaeff[52], Kutscher & Meinicke[56]). Sie erinnert bezüglich ihrer Schnelligkeit zuweilen an diejenige der Choleravibrionen. Die Art der Bewegung ist ähnlich der des Typhusbacillus. Der Form nach sind die Paratyphusbazillen oft etwas kürzer und plumper als dieser (Korte[30]). Es kommen jedoch zwischen beiden Arten sowohl bezüglich des morphologischen Verhaltens als auch der Intensität der Beweglichkeit Übergänge vor (Kutscher & Meinicke[56]), so daß sich rein morphologisch beide Bakterien nicht sicher voneinander unterscheiden lassen (B. Fischer[27], Kutscher & Meinicke[56]). Am ausgesprochensten ist die Beweglichkeit in jungen, nur 12 Stunden alten Bouillon- bzw. Agarkulturen, namentlich solchen, die bei Zimmertemperatur gewachsen sind. Zuweilen, jedoch anscheinend seltener als beim Typusbacillus, bemerkt man Fadenbildung (Schottmüller[2], Kutscher & Meinicke[56]). Der Paratyphusbacillus besitzt seitenständige Geißeln (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18]), deren Anzahl nach Uhlenhuth[58] 6—8, nach Vagedes[24] 12—16 beträgt. Nach letzterem Autor sollen auch endständige Geißeln vorhanden sein.

Der Bacillus färbt sich gut mit den gewöhnlichen Anilinfarben. Bei Wachstum auf Kartoffeln (Schottmüller[2]), sowie in Ausstrichpräparaten aus dem Tierkörper zeigt er in der Regel ungleichmäßige Färbung (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Bock[57]). Gegen die Gramsche Färbung verhält er sich negativ.

2. Kulturelles Verhalten.

Die allgemeinen Wachstumsbedingungen entsprechen ungefähr denjenigen des Typhusbacillus. Das Temperaturoptimum liegt bei schwacher Alkaleszenz des Nährbodens bei Körperwärme, jedoch tritt ebenfalls bei etwa 20° C zwar etwas langsameres, jedoch noch kräftiges Wachstum ein. Das letztere erfolgt aërob und anaërob etwa gleich gut.

Auf Gelatine (Strichkultur) zeigt sich nach etwa 48 Stunden ein grauweißer Belag. Derselbe ist ziemlich üppig, glänzend. Seine Farbe nimmt allmählich einen weißen, porzellanartigen Ton an (Schottmüller[2], Korte[30]). Durch diesen Farbenton und die Üppigkeit des Belages unterscheiden sich die Paratyphusbazillen deutlich vom Typhusbacillus (Schottmüller[2], Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Korte[30]). Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Das Herabrutschen der feuchtglänzenden, zähflüssigen Kulturmasse auf dem Gelatine-Impfstrich bei einige Tage alten Kulturen, welches Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18] sowie B. Fischer[27] als charakteristisch für Paratyphus B (z. B. im Gegensatz zu dem Verhalten des Mäusetyphus-Bacillus und der Paratyphus-Gruppe der Fleischvergifter) angeben, ist nach den Beobachtungen von Schottmüller[59], Trautmann[60], Bonhoff[61] und Lentz[29] keine konstante Eigenschaft sämtlicher Paratyphusstämme, was Verfasser[110] auf Grund eigener Untersuchungen bestätigen kann. Es kommen auch auf Gelatine trocken wachsende Paratyphusstämme vor. Andererseits fehlt letztere Eigenschaft verschiedenen Fleischvergiftungsstämmen der Paratyphusgruppe.

Auf der Gelatineplatte (Oberflächenwachstum) haben die Kolonien gewöhnlich nicht das charakteristische weinblattförmige Aussehen der Typhuskolonien, sondern bilden nach einigen Tagen meist rundliche

oder ovale Formen mit scharfen, seltener eingebuchteten Rändern und bräunlichem Centrum (Korte[30]).

In Bouillon findet schon nach einigen Stunden bei 37° Wachstum unter gleichmäßiger Trübung statt. Nach wenigen Tagen tritt Häutchenbildung an der Oberfläche der Kultur ein (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Korte[30]). Jedoch ist letztere wohl keine konstante Erscheinung, ebenso wie das zuweilen zu beobachtende Bröckeligwerden alter Bouillonkulturen (Kutscher & Meinicke[56]). Indol wird weder in Bouillon- noch in Peptonwasser gebildet (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Korte[30], Pratt[38], Bock[57], Kutscher & Meinicke[56] u. a.). Nur Libman[12] will nach einigen Tagen geringe Indolbildung beobachtet haben.

Die Agarstrichkultur bietet nichts Charakteristisches. Schon nach 15—18 Stunden zeigt sich ein mehr oder weniger üppiger, grau durchscheinender Kulturrasen. Das Kondenswasser ist stark getrübt (Schottmüller[2], Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Korte[30] u. a.). Das Wachstum der einzelnen Kolonien auf der Agarplatte ist im allgemeinen etwas üppiger und weniger durchscheinend als das gleichaltriger Typhuskolonien (Korte[30]). Diese Eigenschaft ist jedoch nicht konstant genug, um differentialdiagnostisch dem Typhusbacillus gegenüber verwertet werden zu können, da auch dieser zuweilen trübe bzw. weniger durchsichtig wächst (Kutscher & Meinicke[56] u. a.).

Auf Blutagarplatten (5 ccm Blut + 3 ccm Agar), wie sie Schottmüller[2] für die Züchtung aus dem zirkulierenden Blut empfiehlt, bildet der Paratyphusbacillus ebenso wie der Eberth-Gaffkysche Bacillus nach ungefähr 40 Stunden in der Tiefe schwarzgrüne stecknadelkopfgroße, auf der Oberfläche mausgraue, etwa linsengroße Kolonien.

Auf schräg erstarrtem Serum erfolgt üppiges Wachstum, die Bazillen sind auf diesem Nährboden lebhaft beweglich (Bock[57]).

Über das Wachstum auf Kartoffeln finden sich voneinander abweichende Angaben. Nach Schottmüller[2] und Bock[57] wächst der Paratyphusbacillus im Gegensatz zu dem Typhusbacillus hier im allgemeinen als dicker, braungelber üppiger Belag, ähnlich wie das Bact. Coli. Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18] und Korte[30] beobachteten dagegen ein zartes, kaum sichtbares Wachstum. Man wird nicht fehlgehen, solche auffallenden Unterschiede in den Beobachtungen auf die verschiedene Reaktion der Kartoffelnährböden zurückzuführen.

Vorzüglich geeignet zur kulturellen Differenzierung des Paratyphusbacillus vom Typhusbacillus einerseits und dem Bact. Coli andererseits sind die verschiedenen zuckerhaltigen Nährböden. Der Paratyphusbacillus vergärt Traubenzucker, jedoch nicht Milchzucker, das Bacterium Coli beide, der Typhusbacillus keine der genannten Zuckerarten.

In Petruschkyscher Lackmusmolke bildet der Paratyphusbacillus zunächst geringe Säure unter leicher Rot-Violettfärbung des Nährbodens, wobei die Molke sich im Gegensatz zum Wachstum des Typhusbacillus, der sie klar läßt, leicht trübt. Nach einiger Zeit tritt Blaufärbung und starke Alkalität der Molke unter Kahmhautbildung ein (Schottmüller[2], Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Korte[30], Libman[12], Trautmann[60], Bonhoff[61], Kutscher & Meinicke[56] u. a.). Über die Zeit des Eintrittes des Farbenumschlages der Lackmusmolke wechseln die Angaben von kürzester Zeit (etwa 2 Tage) bis zu mehreren Wochen. Diese voneinander abweichenden Beobachtungen hängen sehr wahrscheinlich mit

der verschiedenen Menge der Einsaat und der ungleichen Wachstumsenergie der einzelnen Stämme zusammen (Schottmüller[59], Trautmann[60], Bonhoff[61], Kutscher & Meinicke[56]). Lentz[29] sah an einer größeren Anzahl von Paratyphuskulturen alle Übergänge vom langsamen zum schnellen Umschlag, sowie völligen Freibleiben der Oberfläche bis zur Kahmhautbildung in kürzester Zeit. Durch unmittelbares Abimpfen von Molke zu Molke konnte Lentz[29] bei Stämmen, welche einen langsamen Umschlag und keine Kahmhautbildung zeigten, den Eintritt dieser Wachstumserscheinungen regelmäßig beschleunigen.

Milch wird zunächst durch Paratyphus-B-Bazillen unverändert gelassen. Nach etwa 10—14 Tagen bis 3 Wochen tritt eine allmähliche Aufhellung (Durchscheinendwerden mit gelblichem Farbenton) der Milch ohne Gerinnung ein (Schottmüller[2], Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Korte[30], Trautmann[60], Bonhoff[61], Vagedes[24], Kutscher & Meinicke[56], B. Fischer[27], Bock[57]). Nach Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18] beruht diese Erscheinung auf Verseifung des Milchfettes. Schottmüller[2] und Trautmann[60] führen sie auf die starke Bildung von Alkali und die hierdurch begünstigte Überführung des Kaseins in lösliches Alkalialbuminat zurück. B. Fischer[63] will die charakteristische Aufhellung der Milch andererseits auch bei alten Typhuskulturen gesehen haben. Kutscher & Meinicke[56] konnten an einem großen Material die Richtigkeit dieser letzteren Beobachtung nicht bestätigen.

Auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar von Conradi & v. Drigalski wächst der Paratyphusbacillus ebenso wie der Typhusbacillus ohne Veränderung des Nährbodens in blauen Kolonien. Das Zentrum der Kolonien ist oft erhaben, knopfförmig und dunkelblau gefärbt. Im allgemeinen wachsen auch hier, wie auf dem gewöhnlichen Agar, die Paratyphusbazillen etwas üppiger und weniger durchscheinend wie der Typhusbacillus. Dieser Unterschied ist jedoch nicht in allen Fällen so ausgesprochen und konstant genug, daß stets, wie v. Drigalski[65] angibt, schon ohne weiteres, selbst bei längerem Wachstum, Typhus- und Paratyphuskolonien zu unterscheiden wären (Kayser[64], Kutscher & Meinicke[56]). Die Angabe v. Drigalskis[65], daß für den Paratyphusbacillus beim längeren Wachstum (etwa 5 Tage) die Bildung eines dunkelblauen, von einer weißlichen schleimigen Zone umgebenen Centrums charakteristisch sei, konnten Trautmann[60] sowie Kutscher & Meinicke[56] nicht für alle Fälle bestätigen. Trautmann fand, daß das schleimige Wachstum bei einer und derselben Kultur manchmal fehlte und zuweilen ausgeprägt war.

Von den Barsiekowschen Zucker-Nutrose-Nährböden wird die Milchzuckerlösung unverändert gelassen, dagegen die Traubenzuckerlösung unter erdbeerfarbener Rötung zur Gerinnung gebracht. Die Angabe von Korte[30], daß von seinem Paratyphusstamm Milchzucker vergoren wurde, kann nur darauf beruhen, daß kein chemisch reines Präparat verwendet wurde. Milch selbst wurde von dem Korteschen Stamm nicht zur Gerinnung gebracht.

In Traubenzuckernährböden findet, wie bereits erwähnt, starke Gasbildung statt. (Schottmüller[2], Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Korte[30], Trautmann[60], Bonhoff[61], B. Fischer[27], Uhlenhuth[58], Böhme[66], Bock[57], Kutscher & Meinicke[56], L. Zupnik[67] u. a.).

In Rothbergerschem Neutralrotagar, modifiziert nach Scheffler, tritt starke Gasbildung und nach 24—48 Stunden Fluoreszenz ein

(SCHOTTMÜLLER[2], CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS[18], TRAUTMANN[60], BONHOFF[61] u. a.).

Mit Hilfe der Gasbildung ist also leicht eine Unterscheidung zwischen Paratyphus- und Typhusbacillus möglich.

Von den bisher nicht genannten Zuckerarten werden unter Gasbildung vergoren: Fruktose, Galaktose, Mannit, Dulcit, Mannose, Invertit, Arabinose, Maltose, nicht dagegen Erythrit, Raffinose und Inulin (CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS[18], v. DRIGALSKI[65]). Nach SEGIN[68] wird Dulcit nicht vergoren, jedoch sollen sich auch zwischen den einzelnen Paratyphusstämmen in der Vergärung der genannten Zuckerarten stärkere quantitative Unterschiede bemerkbar machen.

Zu erwähnen bleibt noch das Verhalten der Paratyphus-B-Bazillen auf Malachitgrünnährböden. Die ursprünglich von LÖFFLER[69, 70] angegebenen Malachitgrünnährböden sind für die bakteriologische Paratyphusdiagnose in erster Linie von LENTZ & TIETZ[71, 72] in die Praxis eingeführt und zu einer Anreicherungsmethode für Typhus- und Paratyphusbazillen verwertet worden. (Über die Zusammensetzung des LENTZ-TIETZschen Nährbodens sowie die Anreicherungsmethode vgl. auch KUTSCHER, Abdominaltyphus, dieses Handbuch, Ergänzungsband, H. 1.) Malachitgrünzusatz (Malachitgrün I Höchst) zum Nährboden im Verhältnis 1 : 6000 hält Kolibazillen ziemlich sicher zurück, das Wachstum der Typhusbazillen bleibt bei dieser Konzentration des Malachitgrünnährbodens spärlich, jedoch deutlich, während Paratyphusbazillen üppig gedeihen.

Stets ist es jedoch empfehlenswert, das Malachitgrün vor der Herstellung größerer Mengen des Nährbodens in seiner Wirksamkeit auszutitrieren. Um eine gleichmäßige Zusammensetzung des Nährbodens zu erzielen, schlägt LEUCHS[73] neuerdings vor, wegen des verschiedenen Dextringehaltes der käuflichen Malachitgrünpräparate und der hiermit in Beziehung stehenden verschieden starken Abschwächung der Wirksamkeit des Malachitgrüns ein chemisch reines Präparat unter Zusatz von chemisch reinem Dextrin zu verwenden.

Die Herstellung dieses Malachitgrünagars nach LEUCHS, der sich im wesentlichen an die Vorschriften LÖFFLERS hält, geschieht in folgender Weise. In 100 ccm Bouillon (2 Liter Wasser auf 1 Pfund Rindfleisch) werden 0,5 g Kochsalz, 1 g chemisch reines Dextrin und 3 g Agar gelöst, der Dextrin-Bouillon-Agar für Lackmus neutralisiert. Hierzu werden weiter 0,5 ccm Normalnatriumkarbonatlösung und 10 ccm einer 10proz. Nutroselösung zugesetzt, das Ganze nochmals aufgekocht, filtriert, sterilisiert und zum Schlusse mit 1,6—1,8 ccm einer 0,1proz. Lösung chemisch reinen Malachitgrüns (Malachitgrün Kristalle extra Höchst) versetzt.

Das Bacterium Paratyphi B bildet auf der Malachitgrün-Agarplatte nach etwa 20stündigem Wachstum bei 37° 2—3 mm breite, glasig durchscheinende, etwas milchig getrübte Kolonien. Der Agar in der Umgebung derselben ist leicht gelblich gefärbt. Bei dichter Besäung ist die Grünplatte vollständig aufgehellt (LENTZ & TIETZ[72]). Außer dem Bacterium Paratyphi B wachsen ebenfalls unter Aufhellung des Nährbodens, daher dem Paratyphusbacillus sehr ähnlich, einige Koliarten und Alkalibildner, welche im Darme vorkommen. Hier ist bei makroskopischer Betrachtung der Kolonie leicht eine Verwechslung möglich, jedoch bilden diese Bakterien in der Regel weniger durchscheinende Kolonien als der Paratyphusbacillus.

Auf dem Prinzip der Reduktion des Malachitgrüns durch das Bakterienwachstum sowie der Milchzuckervergärung beruht die von Löffler zur Differenzierung von Paratyphus-, Typhus- und Koli-Bazillen angegebene Grünlösung.

Die Zusammensetzung der Grünlösung ist (nach Uhlenhuth[58]) folgende: Zu einer Mischung von 20 ccm einer 10proz. Witte-Peptonlösung, 10 ccm einer 10proz. Nutroselösung und 20 ccm einer 25proz. Milchzuckerlösung werden 50 ccm destilliertes Wasser und 1,5 ccm Normalkalilauge hinzugesetzt. Das Ganze wird 1/2 Stunde gekocht und zur heißen Lösung 5 ccm einer 2proz. Malachitgrünlösung hinzugefügt.

Nach 18—20stündiger Bebrütung hat sich die ursprünglich mattgrüne Farbe der Lösung bei Beimpfung mit Paratyphusbazillen unter Aufhellung in eine mattgelbgrüne verwandelt. Verschiedene Paratyphusstämme können ungleich intensiv entfärben. Der Typhusbacillus läßt die Lösung fast unverändert, während das Bacterium Coli dieselbe vergärt. Die Farbe der Lösung wird dabei milchigblau, die Flüssigkeit mit Gasblasen durchsetzt.

Bezüglich der Proteinochromreaktion der Paratyphusbazillen vgl. ferner Kutscher, Abdominaltyphus, dieses Handbuch, Ergzgsbd., H. I.

3. Bakteriologische Diagnose.

Es kann hier im allgemeinen auf das bereits beim Kapitel Abdominaltyphus Gesagte hingewiesen werden. (Vgl. dieses Handbuch Neufeld, Bd. II und Kutscher, Ergänzungsband H. 1). Für die bakteriologische Diagnose kommt wie beim Typhusbacillus in erster Linie der Nachweis der Paratyphusbazillen in Blut, Roseolen, Galle, Eiter, Fäces, Urin, eventuell Sputum und Leichenteilen, ferner schließlich Wasser, Milch und anderen Nahrungsmitteln in Betracht.

Die Isolierung aus Blut und Roseolen gestaltet sich genau wie beim Eberth-Gaffkyschen Bacillus am einfachsten entweder nach der Methode von Schottmüller durch Einsaat in Agar oder vermittelst Züchtung in Bouillon (Neufeld, Castellani). (Entnahme von etwa 20 ccm Blut mit steriler Spritze aus der Vena mediana.) Besonders günstige Resultate bei der Blutzüchtung des Typhus- bzw. Paratyphusbacillus haben neuerdings Conradi[74] sowie Kayser[75] und Fornet[76] erhalten, indem sie eine Anreicherung der Bakterien durch Einsaat in sterilisierte Rindergalle erstrebten, welcher Conradi noch Pepton und Glyzerin zusetzt, während Kayser das einfache Gallenröhrchen (5 ccm Galle + 2,5 ccm Blut) verwendet. Fornet gelang es wiederholt, in Anlehnung an die Methode von Müller & Gräf[77], durch Einsaat des Blutkuchens, welcher von den zur Anstellung der Gruber-Widalschen Reaktion eingesandten Serumproben stammte, in Gallenröhrchen positive Züchtungsresultate bei Typhusbazillen zu erhalten. Diese Methode würde naturgemäß auch bei der Untersuchung auf Paratyphusbazillen mit Erfolg angewandt werden können. Bezüglich der noch hierher gehörigen Rollyschen Methode der Blutzüchtung vgl. Kutscher, Abdominaltyphus, dieses Handbuch Ergänzungsband H. 1.

Für die Untersuchung von Fäces, Urin, Nahrungsmitteln usw. auf Paratyphusbazillen empfiehlt sich nach dem übereinstimmenden Urteil der neueren Untersucher in erster Linie die Anwendung der Malachitgrün-Agarplatte, eventuell kombiniert mit dem v. Dri-

galski-Conradischen Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar (s. Lentz & Tietz[72]). Diese Methode stellt nach Friedel[25] geradezu ein »ideales Verfahren« des Paratyphusbazillennachweises dar, welches nach den Untersuchungen des genannten Autors, sowie nach Lentz & Tietz[72] in 100 % der untersuchten Fälle positive Resultate gab. Die vorzüglichen Ergebnisse dieser Autoren kann Verfasser auf Grund vielfacher eigener Untersuchungen bestätigen.

Für den bakteriologischen Nachweis des Paratyphusbacillus in Wasser kommen die verschiedenen im Kapitel Abdominaltyphus (Ergänzungsband) genauer beschriebenen Anreicherungsmethoden in Betracht.

4. Widerstandsfähigkeit.

Die Widerstandsfähigkeit des Paratyphusbacillus Typus B gegen die Einwirkung der gewöhnlichen Desinfizientien ist im allgemeinen beträchtlich größer als die der Typhusbazillen (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18]). Formalinzusatz 1 : 25000 zur Milch tötet die Bazillen nach Kolle[74] in 2–3 Tagen nicht ab. Die Lebensfähigkeit in Kulturen (Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknung) erhielt sich nach Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18] zuweilen bis zu 5 Monaten. Von Kolibazillen wird in Mischkulturen der Paratyphusbacillus nicht leicht überwuchert, während letzteres beim Typhusbacillus bereits in 24 Stunden regelmäßig geschieht.

Die Antrocknung an Seidenfäden vertragen die Paratyphusbazillen mindestens 6 Monate lang (Heim)[78]; diese Methode eignet sich nach Heim daher gelegentlich zur Konservierung von auf Paratyphusbazillen verdächtigem Material.

Die Widerstandsfähigkeit gegen höhere Temperaturen ist eine ziemlich beträchtliche. Kolle[79] gibt an, daß bei Erhitzung in Milch 60° C nicht länger als 15 Minuten vertragen werden. B. Fischer[65] fand eine 30 Minuten lange Einwirkung einer Temperatur von 60° nicht zur sicheren Abtötung ausreichend. Selbst bei 70° waren bei 10 bzw. 25 Minuten langer Einwirkung der erhöhten Temperatur und bei 5 Minuten langer Einwirkung von 75° immer noch einige entwickelungsfähige Bakterien nachweisbar. Zu analogen Untersuchungsergebnissen gelangte Vagedes[24]. Diese hohe Widerstandsfähigkeit der Paratyphusbazillen gegen Erhitzung ist von wesentlicher Bedeutung, wenn man die Verbreitung derselben mit dem Fleisch, Fleischwaren oder anderen Nahrungsmitteln, welche gekocht genossen werden z. B. Milch, berücksichtigt. Bekanntlich sind gerade in der letzten Zeit wiederholt durch Paratyphusbazillen hervorgerufene Fleisch- bzw. Nahrungsmittelvergiftungen beschrieben worden. Im Innern größerer Stücke Fleisch erreicht namentlich beim Braten z. B. die Temperatur selten die Höhe von 70° und darüber. Es ist daher wohl möglich, daß auch gebratenes paratyphusbazillenhaltiges Fleisch Infektionen veranlassen kann. Ähnliche Verhältnisse finden sich wahrscheinlich beim Räuchern und Pökeln des Fleisches bzw. der Wurst. Nach den Untersuchungen von Stadler[80] wird z. B. der dem Paratyphusbacillus nahe stehende Bacillus enteritidis Gärtner durch Zusatz von 7 % Kochsalz zum Pökelfleisch in seiner Entwicklung gehemmt, aber nicht vernichtet. Erst bei einem Salzzusatz von 10 % hört jede Entwicklung auf.

5. Tierpathogenität, Giftbildung.

Die Virulenz bzw. Pathogenität des Bacterium Paratyphi B für kleinere Versuchstiere ist im allgemeinen sehr beträchtlich.

Die künstliche (subkutane, intraperitoneale, intravenöse) Infektion der empfänglichen Versuchstiere verläuft in allen Fällen unter dem Bilde einer schweren Septikämie, das je nach der Menge der eingeführten Bakterien von mehr oder weniger ausgesprochenen Intoxikationserscheinungen begleitet sein kann.

Bei der subkutanen Infektion mit Paratyphusbazillen entsteht an der Impfstelle gewöhnlich eine harte, schmerzhafte Infiltration, welche bei länger dauerndem Krankheitsverlauf Neigung zur Abszeßbildung zeigt. Erfolgt der Tod der Versuchstiere in wenigen Tagen, so findet sich an der Impfstelle ein ausgedehntes, stark hämorrhagisch-sulziges Infiltrat (Kutscher & Meinicke[56], Rolly[87]). Die großen Körperhöhlen weisen meistens trübseröse Ergüsse, sowie in der Regel fibrinös-eitrige Auflagerungen auf den serösen Häuten, namentlich Perikard und Peritonealüberzug der Leber auf (Uhlenhuth[58], Vagedes[24], Kutscher & Meinicke[56], Rolly[66]). Bei sehr akutem Verlauf der Infektion finden sich häufig als Zeichen ausgesprochener Intoxikation zahlreiche kleinste Ekchymosen in den serösen Häuten (Vagedes[24]). Zuweilen kommt es zu Hämorrhagien und pneumonischen Verdichtungen in der Lunge (Vagedes[24], Bock[51]). Die inneren Organe zeigen beginnende oder ausgesprochene parenchymatöse Degeneration. In der Leber beobachtet man vielfach bei langsamem Verlauf der Infektion die Bildung zahlreicher kleinerer und zuweilen größerer, zum Teil konfluierender nekrotischer Herde (Kutscher & Meinicke[56], Bock[57], Rolly[66]), welche zahlreiche Paratyphusbazillen enthalten. Die Milz ist, abgesehen von den ganz akut zum Tode führenden Infektionen, fast stets beträchtlich geschwollen (Vagedes[24], Uhlenhuth[58], Kutscher & Meinicke[56], Bock[57], Rolly[66]), sehr weich und manchmal ebenfalls von Herdnekrose ergriffen. In Fällen mit langsamerem Verlauf beobachtet man häufig eine große braune Niere (Rolly[66]), oft auch bei akut verlaufenden Schwellung und Braungelbfärbung der Nebennieren (Bonhoff[61], Uhlenhuth[58], Kutscher & Meinicke[56]). Sehr charakteristisch sind fast in jedem Falle die krankhaften Veränderungen des Dünndarmes. Die Serosa ist meist deutlich ödematös geschwollen; in der Dünndarmschleimhaut finden sich mehr oder weniger ausgesprochene hämorrhagische Entzündungserscheinungen (Vagedes[24], Kutscher & Meinicke[56], Uhlenhuth[58], Rolly[66]). Der Darminhalt besteht aus einem gelblichen, glasig-dünnflüssigen Schleim (Vagedes[24], Rolly[66], Bock[58]). Der Dickdarm zeigt keine besonderen Veränderungen. Die Mesenterialdrüsen sind nicht geschwollen, der Lymphapparat des Darmes zeigt oft geringe Rötung, selten Schwellung. Im Herzblut und den Organen, sowie dem Gewebssaft der Tiere lassen sich mit großer Regelmäßigkeit Paratyphusbazillen, häufig in Reinkultur, nachweisen (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Vagedes[24], Kutscher & Meinicke[56]). Dieser Nachweis ist vielfach auch in dem schleimigen Dünndarminhalt gelungen (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], v. Drigalski[65], Rolly[66], Kutscher[110]). Letzterer Befund ist bei anderen Bakterien der Hogcholeragruppe bzw. Fleischvergiftungsbakterien ebenfalls bereits von Gaffky & Paak[84], und Böhme[66] erhoben worden.

Interessant ist diese Beobachtung insofern, als sie beweist, daß auch bei dem subkutanen Infektionsmodus die Paratyphusbazillen in den Darm übergehen können.

Bei Anwendung mehrfach tödlicher Mengen von Bakterien gehen kleinere Tiere (Mäuse, Meerschweinchen) bei der subkutanen Infektion akut unter schweren Intoxikationserscheinungen in kurzer Zeit (10—36 Stunden) zugrunde. Es besteht schwerer Verfall, Herabsetzung der Körperwärme, Kühle der Gliedmaßen. Bei langsamerem Verlauf sterben die Tiere unter zunehmender hochgradiger Abmagerung. Solche Tiere zeigen dann fast ausnahmslos die geschilderten pathologisch-anatomischen Veränderungen, namentlich Herdnekrose der Leber, in ausgesprochener Weise. Die intraperitoneale Verimpfung virulenten Paratyphusmateriales ruft eine intensive akute seröse, bzw. serös-eitrige Peritonitis mit hochgradiger Injektion der Darmserosa hervor. Der Tod erfolgt unter mehr oder weniger ausgesprochenen Intoxikationserscheinungen.

Weiße Mäuse und Meerschweinchen von etwa 250 g Körpergewicht gehen bei der subkutanen Injektion von 0,03—0,5 ccm 24stündiger Bouillonkultur innerhalb 12—36 Stunden ein. Noch nach subkutaner Injektion von $^1/_{100}$ Öse 24stündiger Agarkultur starben Meerschweinchen in etwa 40 Tagen (Kutscher & Meinicke[56]). Uhlenhuth[58] sah dieselben bei subkutaner Infektion mit $^1/_{100}$ Öse bereits nach 12—18 Stunden unter schnellem Verfall zugrunde gehen. Eine ähnliche Virulenz konnte Vagedes[24] für Meerschweinchen feststellen. Die Durchschnittsvirulenz der meisten Stämme liegt bei der Infektion vom Subkutangewebe zwischen $^1/_{20}$ und $^1/_{50}$ Normalöse. Weiße Mäuse tötete schon $^1/_{100}$ Normalöse in 2—4 Tagen (Kutscher & Meinicke[56]).

Bei der intraperitonealen Verimpfung genügen oft schon kleinste Mengen 24stündiger Agarkultur, um den Tod von Meerschweinchen innerhalb 24 Stunden herbeizuführen (Kurth[14], Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], B. Fischer[63], Uhlenhuth[58], Shibayama[86], Hetsch[22]). Kutscher & Meinicke[56] sahen bei einigen hochvirulenten Kulturen bereits nach $^1/_{100000}$ Öse den Tod der Meerschweinchen eintreten. Ähnlich empfänglich sind weiße Mäuse. Hierbei darf jedoch nicht übersehen werden, daß die Virulenz der Paratyphusbazillen in vielen Fällen selbst bei der intraperitonealen Infektion wesentlich geringer sein kann. Die Durchschnittsvirulenz liegt hier etwa bei $^1/_{500}$—$^1/_{1000}$ Normalöse. Sie hält sich bei auf Eis aufgehobenen Agarkulturen oft viele Monate lang. Für Kaninchen (etwa 2000 g) liegt die mittlere tödliche Dosis bei subkutaner Injektion eines für Meerschweinchen hochvirulenten Paratyphusstammes zwischen $^1/_4$ und 1 Normalöse 24stündiger Agarkultur. Der Tod erfolgt etwa in 2—4 Tagen (Kutscher & Meinicke[56]). Vagedes[24] sah nach 2 Tagen Kaninchen nach subkutaner Verimpfung von 1 ccm 24stündiger Bouillonkultur zugrunde gehen. Bei intraperitonealer Impfung liegt gewöhnlich die noch wirksame Dosis bei etwa $^1/_2$—$^1/_5$ Normalöse, bei intravenöser Injektion bei etwa $^1/_4$—$^1/_{10}$ Öse innerhalb 2—4 Tagen (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Kutscher & Meinicke[58]).

Bunte Ratten sind bei allen üblichen Arten der künstlichen Infektion weit weniger empfänglich als Mäuse und Meerschweinchen. Bei intraperitonealer Impfung tötet etwa $^1/_5$—$^1/_{10}$ Normalöse frischer Agarkultur in 1—3 Tagen, bei subkutaner Infektion dagegen selbst 1 Öse nicht mehr (Kutscher & Meinicke[56]). Rolly[36] sah bei sub-

kutaner Verimpfung noch eine tödliche Wirkung von 0,5 ccm Bouillonkultur in 1—6 Tagen.

Hühner verhalten sich nach CONRADI, V. DRIGALSKI & JÜRGENS[15], sowie Tauben und Hühner nach KUTSCHER & MEINICKE[56] bei intramuskulärer Verimpfung völlig refraktär; VAGEDES[24] gibt an, daß Tauben bei diesem Infektionsmodus sowie bei intravenöser Injektion der Bakterien sehr schnell unter starken Intoxikationserscheinungen starben. Die sich widersprechenden Beobachtungen der genannten Untersucher hängen wahrscheinlich damit zusammen, daß VAGEDES einen ganz frisch isolierten, sehr toxischen Stamm zu seinen Versuchen benutzte, der z. B. auch hitzebeständige Endotoxine bildete. Die Untersuchungen von KUTSCHER & MEINICKE[56] waren dagegen mit bereits einige Zeit fortgezüchteten Kulturen angestellt.

Von größeren Versuchstieren vertrugen zwei Kälber von etwa 6 Wochen die sukutane Verimpfung von 1 Öse eines für Meerschweinchen hochvirulenten Stammes mit kräftiger fieberhafter Reaktion (KUTSCHER & MEINICKE[56]).

Der natürliche Infektionsmodus, d. h. die Verfütterung an weiße Mäuse und Meerschweinchen, gibt bei Verwendung älterer Kulturen unsichere Resultate. BONHOFF[61] hatte unsichere, KURTH[15] und KORTE[30] hatten völlig negative Ergebnisse. KUTSCHER & MEINICKE[56] konnten durch zwei Paratyphusstämme regelmäßig weiße Mäuse in etwa 10—14 Tagen mittels Verfütterung töten, während eine Anzahl anderer Stämme auch bei Verfütterung an graue Feldmäuse wirkungslos blieb. Über positive Fütterungsversuche berichten ferner SMIDT[85] (Mäuse), sowie VAGEDES[24] (Mäuse und Meerschweinchen) ROLLY[30,87] und KUTSCHER[110] (Mäuse). Die Tiere hatten zum Teil an Durchfällen gelitten. Bei der Sektion zeigten sich regelmäßig Erscheinungen schwerer hämorrhagischer Enteritis, sowie vielfach nekrotische Herde in der Leber und starke Milzschwellung, Veränderungen, wie sie bei der Infektion der Mäuse mit LÖFFLERschen Mäusetyphusbazillen gefunden werden (UHLENHUTH[58], KUTSCHER & MEINICKE[56], VAGEDES[24], ROLLY[46], KUTSCHER[110]). ROLLY[87] hatte zum Teil erst positive Erfolge bei Verfütterung, nachdem der betreffende Paratyphusstamm einige Generationen hindurch in der Maus fortgezüchtet war. Ratten sind durch Verfütterung nach den bisherigen Untersuchungen nicht zu infizieren (KUTSCHER & MEINICKE[56], ROLLY[36]), desgleichen Kaninchen. VAGEDES[24] konnte Infektion per os bei weißen Mäusen nur erzielen, wenn er seine Kulturen in Hühnereiweiß wachsen ließ.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Verfütterungsversuche an kleineren Versuchstieren mit Paratyphusbazillen den Typus B durchaus nicht immer regelmäßig positiv ausfallen. Es gibt indes einige Stämme, welche weiße Mäuse bei Verfütterung töten, namentlich scheint dieses bei frisch aus dem Körper isolierten Kulturen regelmäßiger der Fall zu sein.

Verfütterungsversuche an größern Versuchstieren, welche von KOLLE[104], KUTSCHER & MEINICKE[56] an Kälbern, Ziegen, Schafen, Hunden, Pferden angestellt wurden, hatten kein sicheres positives Ergebnis. Zwei Kälber und eine junge Ziege erkrankten nach Verfütterung je eines ERLENMEYERschen Kölbchens 24 stündiger Bouillonkultur in Milch zwar an Durchfällen unter Fiebererscheinungen, jedoch ließen sich weder in den Darmentleerungen noch im Blut der Tiere trotz wiederholter Untersuchungen Paratyphusbazillen nachweisen.

Das Blutserum der gefütterten Tiere zeigte keine spezifische Reaktion auf Paratyphusbazillen. Die inneren Organe der auf der Höhe des Fiebers getöteten Ziege wiesen außer markiger Schwellung einer Mesenterialdrüse und einigen geringfügigen Petechien im oberen Dünndarme keinerlei pathologische Veränderungen auf. Die kulturelle Untersuchung der Organe auf Paratyphusbazillen fiel negativ aus. Aus diesen Versuchen geht demnach nicht hervor, daß eine Infektion der erkrankten Tiere stattgefunden hatte. Die Durchfälle und die Steigerung der Körperwärme können vielleichl lediglich durch Resorption endotoxischer Substanzen der im Darm massenhaft zerfallenen Paratyphusbakterien ausgelöst gewesen sein. Diese Versuche erschienen deshalb besonders wichtig, weil bekanntlich, worauf später noch ausführlicher zurückgekommen werden soll, wiederholt bei Fleischvergiftungen in den Organen der notgeschlachteten verdächtigen Tiere Bakterien isoliert waren, welche mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden nicht vom Paratyphusbacillus zu unterscheiden sind. (Paratyphus-B-Gruppe der Fleischvergiftungsbakterien ÄRTRYCK, MEIRELBEEK.) B. FISCHER[63] fand solche Bakterien ebenfalls in den inneren Organen, Darm und Milz zweier an spontaner akuter Enteritis erkrankten Rinder. Darüber, ob und unter welchen Bedingungen der Paratyphusbacillus imstande ist, Tierkrankheiten hervorzurufen, können indes unsere Erfahrungen vorläufig noch nicht als abgeschlossen gelten.

Wiederholt ist die Frage erörtert worden, ob der Paratyphusbacillus imstande sei, Toxine zu bilden, speziell ob diese giftigen Stoffwechselprodukte hitzebeständig seien. KURTH[14], KORTE[30], sowie KUTSCHER & MEINICKE[56] konnten mit durch Erhitzung sterilisierten Bouillon- und Agarkulturen den Tod von Mäusen und Meerschweinchen nicht herbeiführen, selbst nicht bei Verimpfung von Bakterienmengen, welche die lebend tödliche Dosis um ein Vieltausendfaches übertrafen. CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS[18] hatten negative Ergebnisse bei Versuchen mit durch Chloroformdämpfe bei 37° abgetöteten Paratyphusbazillen. Dagegen berichten VAGEDES[24], UHLENHUTH[58], ROLLY[36 87] sowie KUTSCHER[110] über den positiven Ausfall solcher Versuche mit erhitzten Kulturen. UHLENHUTH[58] konnte auch in keimfreien Filtraten von 14 Tage alten Bouillonkulturen für Mäuse und Meerschweinchen toxisch wirkende lösliche Stoffe nachweisen. Nicht gelang dieses CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS[18] dadurch, daß sie in sterilisierten Schilfsäckchen lebende Paratyphusbazillen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen brachten. UHLENHUTH[58] beobachtete bei den von ihm mit Kulturfiltraten und erhitzten Kulturen geimpften Tieren, die schon nach 12—18 Stunden eingingen, ein schweres Krankheitsbild, das, schon nach wenigen Stunden beginnend, durch mühsame Atmung, sowie erst klonische, später tonische Streckkrämpfe beherrscht wurde. Die Sektion ergab bei Meerschweinchen Exsudate in Brust- und Bauchöhle und Rötung der Nebennieren. Über ähnliche Sektionsbefunde berichtet ROLLY[36, 87]. Dieselben Ergebnisse wie UHLENHUTH hatte KUTSCHER[110] mit erhitzten Kulturen eines bei einer Fleischvergiftungsepidemie gewonnenen Paratyphusstammes.

Der Widerspruch in den Angaben der einzelnen Untersucher ist vielleicht durch das verschiedene Alter der verwandten Kulturen zu erklären. Schon GÄRTNER und B. FISCHER hatten darauf hingewiesen, daß die Eigenschaft, hitzebeständige Giftstoffe zu bilden, bei dem Bacterium enteritidis Gärtner, welches dem Paratyphusbacillus nahe steht, wesent-

lich von dem Alter der Kulturen abhängig sei. Man kann nach Analogie mit dem Bacillus Gärtner annehmen, daß die Art und Zusammensetzung des Nährmaterials sowie das Alter der Kulturen auch auf die allgemeinen und speziellen biologischen Eigenschaften der Paratyphusbakterien, namentlich auch auf die Bildung giftiger Stoffwechselprodukte von wesentlichem Einfluß sein werden. Aus der Beobachtung verschiedener Autoren, daß die fraglichen Giftstoffe der Paratyphusbazillen die Erhitzung auf 100° ohne Schaden ertragen, geht hervor, daß es sich hier nicht um echte Toxine wie z. B. beim Diphtherie-, Tetanusbacillus handeln kann. Es können hier nur die sogenannten Endotoxine in Frage kommen, welche infolge massenhafter Autolyse von Bakterien in älteren flüssigen Kulturen durch Auslaugung auch gelegentlich in den Filtraten dieser Kulturen vorhanden sein können.

IV. Klinischer Verlauf.

Der klinische Verlauf der Infektion mit dem Bacterium Paratyphi B verdient unsere besondere Aufmerksamkeit in Hinblick auf die Tatsache, daß verschiedentlich der Versuch gemacht wird, die Paratyphusinfektion klinisch und vom nosologisch-pathologischen Standpunkt aus als vollkommen konform mit dem klassischen, durch den Eberth-Gaffkyschen Bacillus hervorgerufenen Abdominaltyphus hinzustellen (Jürgens[21], Brion & Kayser[28]). Daß die beiden Infektionen ätiologisch scharf zu trennen sind, kann nicht bezweifelt werden. Wenn nun auch zugegeben werden muß, daß bei vielen sicheren Paratyphusfällen der Symptomenkomplex demjenigen des Abdominaltyphus außerordentlich ähnlich ist, so liegt doch andererseits eine ganze Reihe von Beobachtungen vor, welche auch klinisch bis zu einem gewissen Grade eine Differentialdiagnose zwischen Paratyphus und Typhus zulassen.

Um nur die hauptsächlichsten Gesichtspunkte hervorzuheben, so setzt der Paratyphus im Gegensatz zu dem schleichenden, allmählichen Beginn beim echten Unterleibstyphus in mehr als der Hälfte der Fälle mit deutlich ausgesprochenem Frost, vielfach mit starkem Schüttelfrost ein. Hieran schließt sich oft ein erheblicher steiler Anstieg der Körperwärme (bis zu 40 und 41° C) (Lentz[23]). Dieselbe auffällige Beobachtung verzeichnen bei der Saarbrückener Epidemie Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18]. Ähnliche Verhältnisse beobachteten Korte[30] und Rolly[36]. Auch ein von Brion & Kayser[28] mitgeteilter Fall zeigt einen plötzlichen Beginn mit Frost und Erbrechen. Nach den reichen Erfahrungen v. Strümpells[88] gehört beim Abdominaltyphus ein initialer Schüttelfrost geradezu zu den Ausnahmen. Lentz[23], der seine sehr bemerkenswerten und eingehenden klinischen Beobachtungen innerhalb 3 Jahren an einem Material von 120 Paratyphusfällen machen konnte, sah außerdem bei Kindern statt des Schüttelfrostes bisweilen Krämpfe. Bei Erwachsenen war der initiale Schüttelfrost häufig von Erbrechen begleitet.

Der Fieberverlauf, welcher bei dem klassischen Abdominaltyphus gewöhnlich durch eine typische Kurve — Stadium incrementi, Continua, Stadium decrementi — charakterisiert ist, zeigt beim Paratyphus in der Regel gewisse differentialdiagnostisch wichtige Abweichungen. Abgesehen von dem bereits erwähnten, in mehr als der Hälfte der Fälle vorhandenen steilen Anstieg der Temperaturkurve fehlt fast stets im weiteren Verlauf eine ausgesprochene Continua. Hierfür tritt beim

Paratyphus ein entsprechend der jeweiligen Schwere der Erkrankung längeres oder kürzeres Fieberstadium mit gänzlich unregelmäßigen größeren und kleineren Remissionen und Erhebungen der Temperatur. Der sich hieran anschließende lytische Abfall des Fiebers zur Norm erfolgt mit einem typischen Stadium decrementi (CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS[18], LENTZ[23]). Die von JÜRGENS[21] mitgeteilten Fieberkurven aus der Saarbrückener Epidemie lassen diese Eigentümlichkeiten des Temperaturverlaufes ebenfalls in der größten Mehrzahl in charakteristischer Weise erkennen. Dieselben Verhältnisse weisen die Kurven SCHOTTMÜLLERS[2], KURTHS[30] sowie von DE FEYFER & KAYSER[16] auf. Analoge Erfahrungen konnte ROLLY[36] bei drei von ihm mitgeteilten Fällen machen. Dagegen konnte FISCHER[27] diese ausgesprochenen Unterschiede im Temperaturverlauf nicht beobachten. Die LENTZschen klinischen Beobachtungen wurden ferner durch SCHULTZE[132] und RUMPF[133] bestätigt. Auch in den Mitteilungen von MITTENZWEI[136] werden gewisse klinische Unterschiede zwischen Paratyphus und Typhus hervorgehoben.

Nach den Beobachtungen von LENTZ[23] entwickelt sich ferner in den ersten Stunden nach dem Beginn des Fiebers bei etwa der Hälfte aller Kranken ein Herpes labialis, zuweilen nasalis von meist geringer Ausdehnung. Dieses Symptom, welches nach v. STRÜMPELL[88] beim Abdominaltyphus so selten ist, daß es in diagnostisch zweifelhaften Fällen sich direkt gegen die Diagnose »Typhus« verwerten läßt, ist differentialdiagnostisch sehr beachtenswert. Auch JÜRGENS[21] konnte Herpes bei zwei unter 16 klinisch genauer mitgeteilten Fällen der Saarbrückener Epidemie feststellen. Ein weiterer klinisch wahrnehmbarer Unterschied ist nach LENTZ[23] in dem häufigen (in 70% der Fälle) starken Durchfall im Initialstadium des Paratyphus zu erblicken, während beim Abdominaltyphus in der Regel im Beginn der Krankheit Verstopfung beobachtet wird. Von den von JÜRGENS[23] sowie ROLLY[36] mitgeteilten Fällen zeigt eine große Anzahl ebenfalls Durchfälle im Anfangsstadium. Der Stuhl beim Paratyphus ist nach LENTZ[23] in der Regel von fadefauligem Geruch, im Gegensatz dazu der Typhusstuhl häufig fast geruchlos. Bei der Mehrzahl der Paratyphusfälle beobachtete LENTZ[23] im übrigen dünn-breiige Stühle von normaler Farbe, keine erbsenbrühartige Beschaffenheit wie in der Regel beim Abdominaltyphus.

Die Roseolen sind beim Abdominaltyphus stets spärlich, flohstichartig, beim Paratyphus entweder flohstichartig, dann sehr reichlich oder spärlich, dann groß (LENTZ[23]). Erwähnt sei schließlich für die klinische Differentialdiagnose noch die verschiedene Beschaffenheit des Milztumors. LENTZ[23] konnte einen kleinen harten Milztumor nur in etwa 20% seiner Fälle nachweisen, während er nach v. STRÜMPELL[88] beim echten EBERTH-GAFFKYschen Abdominaltyphus zu den regelmäßigsten Erscheinungen gehört und groß und weich ist.

Die bisher hervorgehobenen klinischen Unterschiede bezogen sich ausschließlich auf solche Fälle von Paratyphus, bei denen ihrem Verlauf nach die klinische Differentialdiagnose zwischen Paratyphus und Typhus überhaupt zweifelhaft sein konnte. Solche meist leicht verlaufenden Fälle von Paratyphus sind früher zweifellos vielfach schon klinisch als sog. »gastrisches Fieber« vom Typhus abgetrennt worden. Nun kommen aber, wie wir durch neuere Untersuchungen wissen, häufig Paratyphusinfektionen vor, welche vom klinischen Bilde des Abdominaltyphus so außerordentlich abweichen, daß sie von vornherein

unmöglich zu diagnostischen Verwechslungen mit diesem Veranlassung geben können. Solche Fälle verlaufen, ebenso wie in der Regel die durch Paratyphusbazillen hervorgerufenen Fleischvergiftungen, unter dem typischen bekannten Bilde der sogenannten Cholera nostras mit schwerem Brechdurchfall, schnellem Verfall, häufig Wadenkrämpfen usw. In Cholerazeiten können solche Erkrankungen direkt echte asiatische Cholera vortäuschen. Zuerst konnte bei vier solcher sporadischen Fälle, von denen einer tötlich verlief, SCHOTTMÜLLER[59] einen Bacillus isolieren, den er damals allerdings für identisch hielt mit dem Bacterium enteritidis GÄRTNER, welcher aber auf Grund unser neueren Erfahrungen ebenfalls als Paratyphusbacillus anzusprechen sein dürfte. Eine größere Epidemie von solchem akut unter Erscheinungen der Cholera verlaufenden Paratyphus hatte HETSCH[22] im Herbst 1905 Gelegenheit in Kottbus und Umgegend zu beobachten. Wegen der damals bestehenden Choleragefahr und des mit der echten Cholera völlig übereinstimmenden Verlaufes mancher Fälle der überaus bösartigen Epidemie, die hauptsächlich auf Kontaktinfektionen beruhte, hatte man damals in der Tat zunächt an echte Cholera gedacht. In vielen Fällen konnte HETSCH damals in den zum Teil sogar reiswasserähnlichen Darmentleerungen der Kranken Paratyphusbazillen kulturell nachweisen. Zu gleicher Zeit konnten MÜHLENS und Verfasser bei mehreren sporadischen Fällen von Brechdurchfall mit choleraverdächtigem Verlauf in Berlin ebenfalls Paratyphusbazillen aus den Entleerungen der Kranken isolieren. Über eine kleine Paratyphusepidemie nach Genuß von infizierter Mehlspeise, welche ebenfalls unter dem Bilde akuten schwersten Brechdurchfalles verlief, berichtet ferner VAGEDES[24]. Er konnte ebenfalls in den Stühlen von sechs der Erkrankten, ferner in den Organen eines der Infektion Erlegenen Paratyphusbazillen nachweisen. Ähnliche Beobachtungen machte FRIEDEL[89]. Auch LENTZ[23] konnte solche Krankheitsbilder in einigen Fällen bei Kindern beobachten. Neuerdings teilt ROLLY[36] analoge Beobachtungen mit. Die Darmentleerungen pflegen in solchen Fällen absolut dünnflüssig, reiswasserähnlich, stark übel oder fade riechend, oft schleimig-fetzig zu sein (HETSCH[22], ROLLY[36]). Diese Beobachtungen kann Verfasser bestätigen.

ROLLY[36] kommt in Anlehnung an die Beobachtungen von TRAUTMANN[116] bei den durch Paratyphusbazillen hervorgerufenen Fleischvergiftungen auf Grund seiner neueren klinischen Erfahrungen zu einer Einteilung des Paratyphus in eine typhöse und eine gastrische Form. Man kann dieser klinischen Einteilung zustimmen mit der Einschränkung, daß bei der sogenannten typhösen Form des Paratyphus eine große Anzahl der Fälle sich auch durch die klinischen Einzelheiten vom Abdominaltyphus abgrenzen läßt, und daß die Bezeichnung »typhös« im Sinne von »typhusähnlich« gebraucht wird. Wenn auch die Unterscheidung der »typhusähnlich« verlaufenden Fälle des Paratyphus vom echten Abdominaltyphus auf rein klinischen Grundlagen im einzelnen Fall nicht immer möglich sein wird, zumal da bekanntlich von dem klinischen Bild des Abdominaltyphus auch häufig Abweichungen vorkommen, so »gewinnen bei einer Epidemie solche Symptome aber eine ganz andere Bedeutung. Sie geben derselben ein eigenartiges Aussehen und gestatten uns, die Epidemie durch diesen allgemeinen Charakter auch klinisch von anderen Typhuserkrankungen zu unterscheiden« (CONRADI, V. DRIGALSKI & JÜRGENS[18]).

Hervorzuheben wäre schließlich noch der Unterschied in der Prognose des Paratyphus im Gegensatz zum echten Abdominaltyphus. Es sind bisher nur verhältnismäßig wenige tödlich verlaufende Paratyphusfälle bekannt geworden. Bei der Saarbrückener Epidemie von 38 Fällen war kein Todesfall zu verzeichnen. Die Beobachtungen von LENTZ[23] erstrecken sich auf 120 Fälle mit 3,3% Todesfällen, während in der gleichen Beobachtungszeit die Mortalität beim echten Abdominaltyphus 9% betrug. Ähnliche Beobachtungen teilt FISCHER[27] mit. Dagegen zeigte die äußerst bösartig verlaufende von HETSCH[22] beobachtete Epidemie mit überwiegend schweren gastrischen Fällen eine wesentliche höhere Mortalität, namentlich bei älteren Leuten. Man muß daher doch wohl annehmen, daß wenigstens bei den schweren gastrischen Formen die Prognose nicht immer absolut günstig ist. Im allgemeinen jedoch darf die Prognose beim Paratyphus wesentlich günstiger gestellt werden als beim EBERTH-GAFFKYschen Abdominaltyphus.

V. Pathologische Anatomie.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Paratyphus sind naturgemäß hauptsächlich bedeutungsvoll im Vergleich zu denjenigen des Abdominaltyphus. Man könnte vermuten, daß zwei ätiologisch scharf zu trennende Infektionen auch ungleiche pathologisch-anatomische Bilder hervorrufen werden. Entscheiden läßt sich diese Frage naturgemäß erst auf Grund eines größeren Materiales, welches von einwandsfreien Paratyphusfällen stammt. Auf Grund weniger Befunde könnte man leicht zu irrtümlichen Auffassungen gelangen, da ja bekanntlich auch beim klassischen Abdominaltyphus die pathologisch-anatomischen Veränderungen nicht immer einheitlich sind.

Infolge der verhältnismäßig seltenen Todesfälle bei der Infektion mit dem Bacterium Paratyphi B liegt indessen bisher ein größeres Material von Sektionsbefunden nicht vor. Dazu kommt noch, daß eine Reihe der mitgeteilten Befunde, wie wir sehen werden, nicht von einwandsfreien Paratyphusfällen stammt.

Der von LONGCOPE[10] veröffentlichte Fall kam nach typhusähnlichem Verlauf am 13. Krankheitstage zur Sektion. Kulturell wurde der Paratyphusbacillus Typus B nachgewiesen. Die Sektion ergab vergrößerte Milz, im Dickdarm gering hervortretende Follikel, keine Schwellung der PEYERschen Plaques, keine Geschwürsbildung im Darm. An den Mesenterialdrüsen fand sich nichts Krankhaftes.

Der von SION & NEGEL[90] mitgeteilte Sektionsbefund, der, nebenbei bemerkt außer einer starken dysenterieartigen Enteritis ebenfalls vollständig negativ war, kommt kritisch für Paratyphus nicht in Betracht, da die Beschreibung der isolierten Bakterien nicht klar erkennen läßt, ob es sich um einen Paratyphusbacillus oder eine atypische Kolivarietät gehandelt hat.

LUCKSCH[37, 93] beschreibt einen Fall, welcher am 12. Krankheitstage nach typhusähnlichem Verlauf gestorben war. Als Erreger wurde der Paratyphusbacillus Typus B nachgewiesen. Die Sektion ergab eine geringe Milzschwellung, in der Magenschleimhaut geringe Petechien. Der Dünndarm war stark ausgedehnt, die Schleimhaut blaß, weder Schwellung der Follikel noch der PEYERschen Plaques. Im Colon ascendens und Cöcum wurden einige unregelmäßige, quergestellte Ge-

schwüre von etwa 1 cm Breite und Länge gefunden, welche in Gruppen zu zwei und drei zusammenlagen. Von den Mesenterialdrüsen zeigte nur eine einzige deutliche Schwellung (Dickdarm), die übrigen nur Rötung.

Bei dem Fall von LIBMAN[12] wurde aus der Galle einer wegen Cholecystitis operierten Kranken ein Paratyphusbacillus isoliert. Bei der Sektion fanden sich später typische, zum Teil verheilte Typhusgeschwüre im Ileum. Bei diesem Fall agglutinierte indessen das Krankenserum zunächst Typhusbazillen höher als den isolierten Paratyphusstamm, später nur noch die ersteren, dagegen den Paratyphusbacillus gar nicht mehr. Auf Grund dieser eigenartigen Serumreaktion hält BRION[54] diesen Fall nicht für einwandsfrei, sondern für eine Mischinfektion mit Abdominaltyphus.

Der von JOCHMANN[32] beschriebene Fall ist als eine Sekundärinfektion eines Scharlachs mit Paratyphusbazillen aufzufassen. Die Sektion (Tod am 16. Krankheitstag) ergab: Milz und Mesenterialdrüsen geschwollen, Darmserosa glatt, keine Schwellung der Solitärfollikel und PEYERschen Plaques, keine Geschwüre. Die Paratyphusbazillen wurden intra vitam aus dem Blute gezüchtet.

Berechtigte Zweifel erweckt ein von STRONG[91] mitgeteilter Fall von Paratyphus, der zur Sektion gekommen war. Im Hochsommer wurde 48 Stunden nach dem Tode eines an einer akuten fieberhaften Erkrankung Gestorbenen aus der bereits stark zersetzten Leiche ein Parakolibacillus isoliert, der aber durch Agglutinationsversuche nicht näher bestimmt wurde. STRONG selbst spricht die Vermutung aus, daß es sich um eine postmortale Verunreinigung handeln könnte.

ASCOLI[35] beschreibt als Paratyphus den Sektionsbefund eines am 33. Krankheitstage nach zweifelhaftem klinischen *Typhus* ad exitum gekommenen Falles. Der als Erreger isolierte Bacillus verhielt sich kulturell genau wie der EBERTH-GAFFKYsche Typhusbacillus. Er wurde indes von spezifischem Typhusimmunserum nicht agglutiniert. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen dieses Falles entsprechen genau den sonst beim Abdominaltyphus beobachteten: zahlreiche typhöse Geschwüre im Ileum und Cöcum, markige Infiltration der Mesenterialdrüsen. Man wird daher in diesem Falle annehmen müssen, daß es sich in der Tat um einen echten Abdominaltyphus und um einen zunächst inagglutinabeln, weil frisch aus dem Körper gezüchteten Typhusbacillus, sicher indessen nicht um eine Infektion durch das Bacterium Paratyphi B gehandelt hat.

Bei dem von WELLS & SCOTT[92] mitgeteilten Falle handelte es sich um einen Kranken, der am 33. Krankheitstage nach Darmblutungen starb. Der Krankheitsverlauf entsprach einem schweren Typhus ohne nervöse und psychische Symptome. Die Sektion ergab Milzschwellung, einen septischen Lungeninfarkt, Herdnekrose in der Leber, im unteren Ileum multiple Ulzerationen, die einen mehr dysenterischen, jedoch keinen typhösen Charakter hatten. Die Solitärfollikel, PEYERschen Plaques und Mesenterialdrüsen zeigten keine Veränderungen. Die Beschreibung des bei diesem Fall isolierten Erregers läßt indessen nicht klar erkennen, um welche Art des Paratyphus es sich gehandelt hat. Kulturell müßte der isolierte Bacillus, namentlich nach seinem Verhalten in Milch, als Paratyphus B angesprochen werden, dagegen verhält er sich bezüglich des Agglutinationsreaktion wie der Typus A.

VAGEDES[24] konnte in dem von ihm obduzierten Fall, bei welchem

der Tod nach 2 Tagen unter schweren Intoxikationserscheinungen eingetreten war, außer einer recht deutlich ausgesprochenen Schwellung der PEYERschen Plaques keine pathologisch-anatomischen Veränderungen feststellen. Die PEYERschen Haufen zeigten in mikroskopischen Schnitten eine starke Hyperplasie der zelligen Elemente und enthielten mitunter haufenweise Paratyphusbazillen des Typus B. Diese wurden aus den Entleerungen des Kranken sowie aus den Organen der Leiche gezüchtet.

Weiterhin berichten BRION & KAYSER[28] kürzlich über einen in Straßburg am 18. Krankheitstage zur Sektion gekommenen Fall von Paratyphus B. Aus dem Sektionsprotokoll ist hervorzuheben: Mesenterialdrüsen des Dünndarmes rot, etwas vergrößert; 30 cm oberhalb der BAUHINIschen Klappe eine Anzahl Darmgeschwüre, zum Teil verschorft, den PEYERschen Haufen entsprechend; im Cöcum, Colon ascendens und der Flexura sigmoidea ebenfalls einige tiefe, bis in die Muscularis reichende Geschwüre derselben Art. Milz nicht vergrößert. Aus dem Leichenmaterial wurde nur der Paratyphusbacillus Typus B gezüchtet.

Diesem reiht sich noch der neuerdings von ROLLY[36] mitgeteilte Sektionsbefund an. Der Erkrankte starb am 7. Krankheitstage. Die Infektion war unter akut choleraähnlichen Erscheinungen verlaufen. Die Obduktion ergab sehr geringe Vergrößerung der Milz, starke Rötung und Schwellung der Magenschleimhaut, am Pylorusteil verschiedene locker haftende Fibrinauflagerungen auf der Schleimhaut. Die Dünndarmschleimhaut war ödematös, injiziert, oberhalb der BAUHINIschen Klappe ein kleines oberflächliches, mit fibrinösen Auflagerungen bedecktes Geschwür; Injektion des Cöcum und Colon, ein etwas größeres Geschwür unterhalb der BAUHINIschen Klappe. Keine Schwellung oder Veränderung der Solitärfollikel, PEYERschen Haufen und Mesenterialdrüsen. In den Darmentleerungen des Kranken sowie den Organen der Leiche wurde kulturell das Bacterium Paratyphi B nachgewiesen.

Einige zur Obduktion gekommene sogenannte gastrische Fälle der von HETSCH[22] beschriebenen Kottbuser Paratyphusepidemie wiesen ebenfalls außer den Erscheinungen des akuten Darmkatarrhs keine besonderen pathologisch-anatomischen Veränderungen auf. Nur bei einem Kinde fanden sich stark vergrößerte Mesenterialdrüsen, ein Befund, der sehr wahrscheinlich auf Tuberkulose bezogen werden mußte.

Der Obduktionsbefund bei mehreren Fleischvergiftungsfällen, welche durch Paratyphusbazillen hervorgerufen waren, bestand nur in einer mehr oder weniger ausgesprochenen Entzündung, hauptsächlich des Dünndarmes sowie geringer Milzschwellung. Es fand sich auch in diesen Fällen keine Mitbeteiligung des lymphatischen Apparates des Darmes (TRAUTMANN[60], v. DRIGALSKI[65], KUTSCHER[110]).

Die hier mitgeteilten Auszüge aus den Sektionsbefunden bezogen sich hauptsächlich auf das Verhalten der Milz sowie des Darmes und seines lymphatischen Apparates. Im übrigen sieht man bezüglich der weiteren Organe beim Paratyphus Befunde, wie sie bei anderen akuten Infektionskrankheiten ebenfalls beobachtet werden: parenchymatöse Degeneration der drüsigen Organe, Degeneration des Herzmuskels usw., welche an sich nichts Charakteristisches erkennen lassen.

Von den hier aufgeführten Fällen können als sicher einwandsfrei gelten diejenigen von LONGCOPE, LUCKSCH, JOCHMANN, VAGEDES, BRION-KAYSER, ROLLY, TRAUTMANN, v. DRIGALSKI, HETSCH, KUTSCHER.

Bei der Beurteilung der pathologisch-anatomischen Veränderungen muß selbstverständlich die Krankheitsdauer berücksichtigt werden. Bei den Fällen von VAGEDES und HETSCH wären deshalb bei dem 2tägigen Verlauf pathologisch-anatomische Veränderungen destruktiver Art, wie wir sie gewöhnlich beim Abdominaltyphus sehen, noch nicht zu erwarten gewesen. Der ROLLYsche Fall von 7tägiger Krankheitsdauer zeigte keine Veränderung des Lymphapparates des Darmes, desgleichen diejenigen von LONGCOPE (13tägige Krankheitsdauer) und LUCKSCH (12tägige Krankheitsdauer) und JOCHMANN (16tägige Krankheitsdauer). Beim echten Abdominaltyphus pflegen die PEYERschen Plaques und Follikel bereits am Ende der ersten Krankheitswoche starke markige Schwellung zu zeigen, in der zweiten Woche finden sich bereits ausgebildete Darmgeschwüre, deren Sitz den PEYERschen Plaques entspricht. Im Gegensatz hierzu zeigen die von LUCKSCH und ROLLY bei Paratyphusfällen beobachteten Darmgeschwüre mehr einen dysenterischen Charakter, ihre Lage entsprach nicht den PEYERschen Haufen. Demgegenüber stehen die Beobachtungen von BRION & KAYSER bei einem sicheren Paratyphusfall, dessen pathologisch-anatomisches Bild dem des Abdominaltyphus entsprach.

Aus den wenigen einwandsfrei beobachteten Fällen läßt sich also vorläufig für die pathologische Anatomie der durch das Bacterium Paratyphi B erzeugten Infektionen im Vergleich zu den durch den EBERTH-GAFFKYschen Typhusbacillus gesetzten Veränderungen nur ableiten, daß allem Anschein nach bei der Paratyphusinfektion die lymphatischen Apparate des Darmes im Gegensatz zum Abdominaltyphus äußerst selten ergriffen werden. Das pathologisch-anatomische Bild scheint mehr demjenigen einer schweren Gastroenteritis zu entsprechen. Etwa vorhandene Darmgeschwüre haben anscheinend ihrer Lokalisation und Beschaffenheit nach mehr einen dysenterischen, seltener einen typhösen Charakter. Entsprechend der hauptsächlichen Lokalisation des Krankheitsprozesses im Magen-Darmkanal ist in diesem auch die Eintrittsstelle für den Erreger zu suchen.

VI. Immunität und Serumdiagnostik.

Über natürlich erworbene Immunität fehlen bei der Kürze der Zeit, seit welcher wir die Paratyphusinfektion kennen, bisher noch Erfahrungen. Wir wissen jedoch, daß wie bei anderen Infektionskrankheiten sich im Blutserum an Paratyphus erkrankter Menschen und künstlich mit Paratyphusbazillen vorbehandelter Tiere ebenfalls spezifische Immunstoffe bilden, welche wir als Agglutinine, Bakteriolysine und Präzipitine nachweisen können. Für die Serumdiagnostik interessieren uns in erster Linie die beiden erstgenannten Antikörper, und zwar hauptsächlich differentialdiagnostisch gegenüber den durch andere Bakterien der Typhus-Koligruppe erzeugten Infektionen: Abdominaltyphus, Infektionen mit Bakterien der sogenannten Hogcholeragruppe, Paratyphus A usw.

Die Verwertbarkeit der spezifischen Agglutinine im Kranken- und Rekonvaleszentenserum für die retrospektive Diagnose bei Paratyphusinfektionen ist durch eine große Reihe von Mitteilungen erwiesen worden. Von neueren diesbezüglichen Arbeiten seien hier genannt diejenigen von FRIEDEL[25], VAGEDES[24], B. FISCHER[27], BRION & KAYSER[28], ROLLY[36], UHLENHUTH[58] und KUTSCHER[110].

Bezüglich der weiter zurückliegenden Untersuchungen und der Agglutinationsverhältnisse der Paratyphuskrankensera, speziell Mitagglutination von Typhusbazillen sowie differentialdiagnostischer Verwertbarkeit der GRUBER-WIDALschen Reaktion bei Typhus und Paratyphus sei auf die Arbeiten von O. LENTZ, Typhusimmunität, dieses Handbuch, Bd. IV, sowie KUTSCHER, Abdominaltyphus, Ergänzungsband, H. 1 verwiesen. Die daselbst aufgeführten speziellen Mitteilungen enthalten alles für diese Fragen Wichtige unter Berücksichtigung der einschlägigen Veröffentlichungen.

Über gute diagnostische Erfahrungen mit einem neuerdings von der Firma MERCK-Darmstadt in den Handel gebrachten, nach den Angaben von FICKER hergestellten Paratyphusdiagnosticum berichtete kürzlich MINELLI[94].

Bemerkenswerte Beobachtungen über den Ablauf der GRUBER-WIDALschen Reaktion bei Paratyphus- bzw. Typhuskrankenseris teilte ferner vor kurzem O. LENTZ[23] mit. LENTZ fand an einem größeren Material bei der Prüfung von Krankenseris nach der makroskopischen Methode der Agglutination in Kochsalzverdünnungen des Serums, daß die Paratyphuskranken- und künstlichen Immunsera für Paratyphus- und Typhusbazillen ein eigenartiges, sich in den allermeisten Fällen gleichbleibendes Agglutinationsbild zeigten. Ein Paratyphusserum agglutinierte Paratyphusbazillen im allgemeinen in der Weise, daß, um ein Beispiel herauszugreifen, bei einem Serumtiter von 1 : 5000 die Agglutination bei etwa 1 : 200 sofort nach dem Verreiben eintrat und in den übrigen Serumverdünnungen bis zur Titergrenze hinauf stets schon nach $^1/_2$ stündiger Beobachtung bei Zimmertemperatur (15—18° C) vollständig beendet war. Durch den Aufenthalt im 37°-Schrank kamen für Paratyphusbazillen keine höheren Werte heraus. Bei einigen, geringwertigen Seris trat die Agglutination zwar nicht sofort, wohl aber nach $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur vollständig ein. Im Gegensatz hierzu verlief dieselbe für Typhusbazillen in demselben Serum in der Weise, daß sie sofort nur in sehr starker Konzentration des Serums (1 : 20), bei Zimmertemperatur nach $^1/_2$ stündiger Beobachtung nur in den stärkeren Serumkonzentrationen (1 : 50), in ihren höheren Werten aber stets erst nach 2 stündigem Aufenthalt der Proben im 37°-Brutschrank eintrat. Bei den Typhuskrankenseris verlief nach den Angaben des genannten Autors die Reaktion analog stets so, daß die höheren Werte für Typhusbazillen sofort, für Paratyphusbazillen dagegen sich erst nach längerer Beobachtung im Brutschrank zeigten. LENTZ unterscheidet demzufolge für Paratyphus- und Typhusbazillen bzw. -Sera eine Haupt- und eine Nebenagglutination. Wenn die Agglutination der Paratyphusbazillen als Hauptagglutination verläuft, so tritt sie bei Zimmertemperatur in $^1/_2$ Stunde vollständig bis zur Titergrenze des Serums ein, als Nebenagglutination erscheinen die höchsten Werte dagegen erst nach 2 stündiger Beobachtung im Brutschrank.

Wenn diese Beobachtungen weiterhin bestätigt würden, so würde diese Methode imstande sein, für die Differentialdiagnose zwischen Paratyphus und Typhus auf Grund der Serumreaktion wertvolle Dienste zu leisten und den nicht immer zuverlässigen CASTELLANIschen Versuch zu ersetzen.

Künstliche agglutinierende spezifische Immunsera lassen sich durch Vorbehandlung von Tieren mit Paratyphusbazillen leicht herstellen. Am geeignetsten für die Gewinnung eines hochwertigen Serums

erwiesen sich Verf. Kaninchen, namentlich aber Esel, welche die Vorbehandlung mit abgetöteten Paratyphusbazillen wesentlich besser vertragen als z. B. Pferde. Bei der Immunisierung eines Kaninchens würde man mit der intravenösen Injektion 1/4—1/2—1 Normalöse 2 Stunden bei 60° abgetöteter Paratyphusbazillen beginnen und in 8—10 tägigen Zwischenpausen auf 2, 4, 6 Ösen steigen. Viele Tiere nehmen bei dieser Vorbehandlung stark an Körpergewicht ab, wahrscheinlich infolge der toxischen Wirkung der Paratyphusbazillen. Die Vorbehandlung eines Esels zur Gewinnung eines gut agglutinierenden Serums würde mit der intravenösen Injektion von 1/4 Kultur = 5 mg abgetöteter Bazillen beginnen und in etwa 10 tägigen Zwischenräumen auf 1/2, 1, 2, 3 Kulturen abgetöteter Bazillen steigen. Über diese letztere Menge hinauszugehen empfiehlt sich nicht wegen der Gefahr des leicht eintretenden starken Kollapses. Man erzielt auf diese Weise sowohl beim Kaninchen als beim Esel leicht Sera von einem Titer 1 : 5000—10000.

Normales Kaninchen-, Esel-, Pferdeserum agglutiniert Paratyphusbazillen nicht höher als in den Konzentrationen 1 : 20 bis 1 : 50 (Kutscher & Meinicke[56] u. a.). Durch eine große Reihe einwandsfreier Untersuchungen ist ferner erwiesen worden, daß durch die Agglutination mittels eines hochwertigen spezifischen künstlichen Paratyphusimmunserums mit Sicherheit der Paratyphusbacillus Typus B vom Typhusbacillus sowie vom Paratyphusbacillus Typus A zu trennen ist (Conradi, v. Drigalski & Jürgens[18], Bruns & Kayser[17], Korte[30], Hoffmann[95], Kayser[96], Lipschütz[97], Porcile[98], Kutscher & Meinicke[56], Kolle[101] u. a.). Hierbei muß erwähnt werden, daß einzelne frisch aus dem Körper gezüchtete Paratyphusstämme für einige Generationen schwer agglutinabel sein können (Lentz[23]). Die Mitagglutination für Paratyphusbazillen durch künstliches Typhusimmunserum und umgekehrt ist im allgemeinen gering. Werte von 1 : 500 bei einem Serum, dessen Titer etwa 1 : 5000 beträgt, sind für die Mitagglutination schon ziemlich selten (Kutscher & Meinicke[56], Lentz[23]). Jürgens[99] hatte sehr hohe Mitagglutination der Paratyphusbazillen durch künstliches Typhusserum, Zupnik[100] sogar zuweilen höhere Beeinflussung als von Typhusbazillen selbst gefunden. Diese Beobachtungen sind bisher jedoch von anderer Seite nicht bestätigt worden.

Mit Hilfe der Agglutination ist ferner das Bacterium Paratyphi B mit Sicherheit vom Bacillus enteritidis Gärtner, nicht jedoch von den zur sogenannten Hogcholeragruppe gehörenden Bakterien, dem Löfflerschen Mäusetyphusbacillus, dem Bacillus der Schweinepest, dem Nocardschen Psittacosebacillus und schließlich einer Gruppe von Fleischvergiftungsbakterien (Typus Ärtryck — De Nobele) zu trennen. (De Nobele[101], Trautmann[60], B. Fischer[102], Smidt[103], Porcile[98], Vagedes[24], Böhme[66], Uhlenhuth[58], Kolle[104], Kutscher & Meinicke[56], Bock[57], Trommsdorf[105], Levy & Fornet[131], Kutscher[110].)

Die gegenteiligen Angaben von Schottmüller[59], v. Drigalski[65] und Bonhoff[61], welche auf Grund von Agglutinationsversuchen den Paratyphusbacillus Typus B mit dem Bacillus enteritidis Gärtner identifizieren wollen, können nur darauf beruhen, daß die betreffenden Autoren nicht eine einwandsfreie Kultur des Bacillus Gärtner in Händen gehabt haben (B. Fischer[27], Uhlenhuth[58] Kutscher & Meinicke[56]).

Versuche über aktive Paratyphusimmunität an Meerschweinchen

sind in größerem Umfange zuerst von KOLLE[104], KUTSCHER & MEINICKE[56] angestellt worden. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß es in vielen Fällen gelingt, durch subkutane Injektion kleiner Mengen abgetöteter bzw. lebender Paratyphusbazillen die genannten Tiere gegen die vielfach tödliche Dosis der Bakterien zu immunisieren. Die mit dem Bacterium Paratyphi B immunisierten Tiere zeigten auch einen deutlichen Impfschutz gegen den LÖFFLERschen Mäusetyphusbacillus sowie gegen die Gruppe Artryck (Paratyphusgruppe) der Fleischvergiftungsbakterien und umgekehrt. Mit dem EBERTH-GAFFKYschen Typhusbacillus vorbehandelte Meerschweinchen erwiesen sich mit wenigen Ausnahmen als nicht gegen Paratyphusbazillen immun, ebenso schützte umgekehrt die Vorbehandlung mit Paratyphusbazillen nicht gegen die nachträgliche Infektion mit virulenten Typhusbazillen. KUTSCHER & MEINICKE[56] konnten ferner durch Verfütterung virulenter Paratyphusbazillen an Meerschweinchen aktive Immunität der Tiere gegen Paratyphus- und Mäusetyphusbazillen, nicht jedoch gegen Typhusbazillen erzielen.

Die passive Immunität, d. h. den Schutz durch ein spezifisches bakteriolytisches Paratyphusserum im PFEIFFERschen Versuch, zogen zuerst CONRADI, V. DRIGALSKI & JÜRGENS[18] in Untersuchung. Das verwendete Kaninchenserum, welches nur sehr geringwertig war, schützte in gleicher Weise gegen den EBERTH-GAFFKYschen Typhusbacillus wie gegen den Saarbrückener Paratyphusstamm. BONHOFF[61] sah eine gewisse passive Immunität sowohl gegen Paratyphus- wie Mäusetyphusbazillen. Jedoch gingen seine Tiere vielfach noch längere Zeit nach anfänglichem scheinbaren Schutz durch das Serum ein. Diese Beobachtung ist übrigens auch von anderen Untersuchern (BÖHME[66], CITRON[106]) später wiederholt bestätigt worden. KUTSCHER & MEINICKE[56] fanden bei einer großen Reihe von Untersuchungen, daß mittels eines hochwertigen spezifischen bakteriziden Serums zwar Paratyphusbazillen vom Typhusbacillus und Bacterium enteritidis Gärtner zu trennen sind, nicht jedoch von den Bakterien der sogenannten Hogcholeragruppe und der Fleischvergiftungsgruppe Artryck. Diese Ergebnisse stimmten genau überein mit den durch die Agglutinationsprobe von den verschiedensten Autoren, sowie durch die aktive Immunisierung von Meerschweinchen gewonnenen Resultaten.

Ein hochwertiges bakteriolytisches Serum läßt sich leicht an Kaninchen durch subkutane und intraperitoneale Impfung mit zuerst abgetöteten, später lebenden Paratyphusbazillen herstellen. Die Bakteriolyse der Paratyphusbazillen im Meerschweinchenperitoneum spielt sich bei Anwendung hochwertigen Serums in kürzester Zeit, ähnlich wie diejenige der Choleravibrionen, schneller als diejenige der Typhusbazillen ab.

Bakterizidie in vitro konnten nach der Methode von KORTE & STEINBERG[108] für bakteriolytische Paratyphuskranken- und tierische Immunsera in einer größeren Reihe von Versuchen von TÖPFER & JAFFÉ[107] niemals nachgewiesen werden. NEUFELD & HÜNE[130] konnten ebenfalls in Paratyphusimmunseris bakteriotrope Substanzen feststellen.

VII. Epidemiologie. Beziehungen zu den Bakterien der Hogcholeragruppe und den sog. Fleischvergiftungsbakterien.

Für die Epidemiologie des Paratyphus kommen vielfach Umstände in Betracht, wie sie aus der Typhusepidemiologie her bekannt sind und welche mit der Verbreitung der Bazillen durch den an Paratyphus erkrankten Menschen im engsten Zusammenhang stehen, sei es daß dieselbe mittels Kontaktinfektion geschieht, sei es dadurch, daß die Krankheitserreger in Wasser, Nahrungsmittel, Milch usw. hineingelangen. (Vgl. hierüber sowie über Prophylaxe usw. auch die betreffenden Kapitel in der Arbeit von NEUFELD, Typhus abdominalis, dieses Hdbch. Bd. II, sowie KUTSCHER, Abdominaltyphus, dieses Hdbch., Ergänzungsbd. H. 1): Eine große Reihe einzelner, sporadischer Fälle, sowie kleinerer Epidemien entsteht ohne Zweifel analog den Verhältnissen beim Abdominaltyphus durch Kontaktinfektionen, wobei die Verbreitung der Erreger durch Bazillenträger (LENTZ[29], FRIEDEL[25]) ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. LENTZ[23] betont auf Grund reicher Erfahrungen daß gerade Paratyphusrekonvaleszenten sehr häufig Paratyphusbazillen wochenlang mit ihren Entleerungen ausscheiden können.

Über die Verbreitung der Paratyphusbazillen in unserer Umgebung, Wasser, Boden usw. ist bisher nichts bekannt. Daß die Paratyphusbazillen, wenn sie gelegentlich in den Erdboden oder das Wasser hineingelangen, sich dort mindestens ebenso lange wie der Typhusbacillus, sehr wahrscheinlich aber länger infektionstüchtig halten können, ist infolge ihrer im allgemeinen höheren Widerstandsfähigkeit sehr wahrscheinlich. Als Wasserinfektion ist die von PRIEFER[20] beschriebene Saarbrückener Paratyphusepidemie gedeutet worden. CONRADI[81] konnte einmal den Paratyphusbacillus Typus B im Wasser eines Brunnens nachweisen, dessen Genuß eine Infektion verursucht hatte. DE FEYFER & KAYSER[16] führten die von ihnen beschriebene Epidemie auf den Genuß von Flußwasser zurück. Die von VAGEDES[24] mitgeteilte, unter dem Bilde schwersten Brechdurchfalles verlaufene Tempelhofer Epidemie wurde sehr wahrscheinlich durch den Genuß einer infizierten Mehlspeise veranlaßt, desgl. die von LEVY & FORNET[131] beobachtete Epidemie. ULRICH[111] erwähnt eine nach dem Genuß mit Paratyphusbazillen infizierten Fischfleisches in Zürich entstandene Epidemie.

In epidemiologischer Hinsicht bemerkenswert sind die Beziehungen des Bacterium Paratyphi B zu der sogenannten gastrointestinalen Form der Fleischvergiftungen.

Schon BOLLINGER[112] hatte im Jahre 1876 klar ausgesprochen, daß die gastrointestinalen Fleischvergiftungen vor allem durch den Genuß von Fleisch septisch-pyämisch erkrankter Tiere hervorgerufen würden. Konnten auf Grund dieser Beobachtungen schon Bakterien als Erreger der Fleischvergiftungen vermutet werden, so gelang es GÄRTNER, im Jahre 1888 den Beweis hierfür gelegentlich einer Epidemie zu Frankenhausen zu erbringen. Er isolierte aus der Milz sowie aus dem Fleisch einer wegen Gastroenteritis notgeschlachteten Kuh sowie aus der Milz eines nach dem Genuß des betreffenden Fleisches Gestorbenen einen Bacillus mit wohl charakterisierten Eigenschaften, den Bacillus enteritidis. Schon ehe die Angaben von GÄRTNER[113] veröffentlicht wurden, hatten GAFFKY & PAAK[84] in einer Epidemie zu

Röhrsdorf und Egelsdorf aus Pferdefleischwürsten, deren Genuß 80 Erkrankungen an Fleischvergiftung und den Tod eines Menschen herbeigeführt hatte, mittels des Tierversuches einen Bacillus isolieren können, welcher morphologisch und kulturell sowie hinsichtlich seiner Tierpathogenität mit dem GÄRTNERschen nahezu vollständig übereinstimmte; nur fehlte diesem die Eigenschaft, wie der GÄRTNERsche Bacillus hitzebeständige Giftsubstanzen zu bilden. Diese Eigenschaft des Bacillus Gärtner ist jedoch, wie schon oben erwähnt, keine konstante.

An diese Beobachtungen reihen sich bis in die letzte Zeit eine große Reihe ähnlicher Befunde, auf welche hier nicht im einzelnen eingegangen werden kann. Es sei jedoch an dieser Stelle auf die ausführlichen Angaben von VAN ERMENGEM, Die pathogenen Bakterien der Fleischvergiftungen, dieses Handbuch, Bd. II, sowie die Literaturangaben bei VAGEDES[109] und UHLENHUTH[58] verwiesen.

Die bei den verschiedenen Fleischvergiftungsepidemien als Erreger isolierten Bakterien glichen sich untereinander und dem GÄRTNERschen Bacillus in kultureller und tierpathogener Beziehung so vollständig, daß eine Differenzierung lange Zeit nicht möglich war. Es bürgerte sich daher für alle die allgemein übliche Bezeichnung »Bacillus enteritidis« ein. Erst DURHAM[114] machte darauf aufmerksam, daß einige von ihm selbst isolierte Erreger von Fleischvergiftungen durch die spezifische Agglutinationsprobe von dem eigentlichen Bacillus Gärtner zu trennen seien. DE NOBELE[101] stellte dann auf Grund umfangreicher vergleichender Untersuchungen mittels der spezifischen Agglutination zwei große Gruppen von Erregern intestinaler Fleischvergiftungen fest, von denen die eine durch den GÄRTNERschen Typus, die andere durch den Typus Ärtryck repräsentiert wird. Durch die Untersuchungen von B. FISCHER[102], TRAUTMANN[60], BÖHME[66], UHLENHUTH[58], VAGEDES[24], KUTSCHER & MEINICKE[56], TROMMSDORF[105], BOCK[57], KUTSCHER[110] konnten diese Angaben bestätigt und gefestigt werden.

Die erste der genannten Gruppen verhält sich in immunisatorischer Beziehung wie der Bacillus enteritidis Gärtner (Bac. enteritidis Gärtner, Bac. Rumfleth, Bac. Haustädt, Bac. Moorseele, Bac. Brüssel, Bac. Gent, Bac. Brügge), die zweite Gruppe wie das Bacterium Paratyphi B. Beide Gruppen sind vermittelst der spezifischen Agglutination und Bakteriolyse streng auseinanderzuhalten. Uns interessiert an dieser Stelle hauptsächlich die zweite Gruppe, welche ihrerseits weder kulturell noch durch die spezifischen Serumreaktionen vom Bacterium Paratyphi B, dem LÖFFLERschen Mäusetyphusbacillus, dem Bacillus der Schweinepest und dem NOCARDschen Psittacosebacillus zu trennen ist. (TRAUTMANN[60], BÖHME[66], VAGEDES[24], UHLENHUTH[58], KOLLE[104], KRENCKER[123], KUTSCHER & MEINICKE[56], BOCK[57], KUTSCHER[110].) In diese sogenannte Paratyphusgruppe der Fleischvergiftungsbakterien gehören der Bacillus Durham (Hatton), Ärtryck, FLÜGGE-KAENSCHE, Meirelbeek, Calmphont, GÜNTHER-Posen.

Von neueren Fleischvergiftungsepidemien, welche durch Paratyphusbakterien verursacht wurden, sind noch zu erwähnen die Düsseldorfer, von TRAUTMANN[60] beschriebene Epidemie. TRAUTMANN faßte auf Grund eingehender kultureller Prüfungen und Agglutinationsversuche die Bakterien der Fleischvergiftungen und des Paratyphus in eine große Gruppe, die des sogenannten Bacillus parathyphosus zusammen. TRAUTMANN unterscheidet zwar die Paratyphusgruppe der Fleischvergifter noch vom eigentlichen Paratyphus, jedoch zeigen diese

beiden Gruppen auch bezüglich der Agglutination bei ihm eine so weitgehende Übereinstimmung, daß sich die praktische Trennung wohl schwerlich durchführen läßt.

Ferner läßt sich der von v. Drigalski[65] gelegentlich einer nach dem Genuß von Pferdefleisch entstandenen Fleischvergiftungsepidemie in Neunkirchen aus dem verdächtigen Fleisch sowie aus den Organen eines Gestorbenen isolierte Bacillus weder kulturell noch durch die Agglutination vom Paratyphusbacillus trennen. Wenn v. Drigalski selbst auf Grund seiner Agglutinationsversuche bezüglich der Stellung seines Bacillus im System zu einem anderen Ergebnis gekommen ist als spätere Untersucher (Uhlenhuth[58], B. Fischer[27], Vagedes[24], Kutscher & Meinicke[56]), nämlich der Identifizierung mit dem Bacillus enteritidis Gärtner, so ist eine Erklärung hierfür nicht ohne weiteres zu geben. Wahrscheinlich ist, wie bereits erwähnt, daß er nicht die Gärtnersche Originalkultur zu seinen vergleichenden Untersuchungen benutzt hat. Letzteres ist sehr leicht denkbar, da bekanntlich früher, vor der genaueren Differenzierung durch die Agglutination alle Fleischvergiftungsbakterien allgemein mit der Bezeichnung »Bacillus enteritidis« belegt wurden.

Die Auffassung, daß die Paratyphusgruppe der Fleischvergiftungsbakterien mit dem Erreger des Paratyphus identisch sei, und daß gewisse Fleischvergiftungen und Nahrungsmittelvergiftungen überhaupt durch das Bacterium Paratyphi B hervorgerufen würden, trat in der Folgezeit mehr und mehr in den Vordergrund (Trautmann[115, 116] u. a.).

Paratyphusbazillen wurden von B. Fischer[63] in Kiel bei einer Epidemie von etwa 90 Fällen als Erreger festgestellt. Hier wurde per exclusionem der Ausgang der Epidemie auf den Genuß von Fleisch eines notgeschlachteten Tieres zurückgeführt. Auch B. Fischer wies bei dieser Gelegenheit auf die nahen Beziehungen zwischen Fleischvergiftung und Paratyphus hin. Er hatte nämlich etwa gleichzeitig gelegentlich einer unter heftigsten Erscheinungen akuter Gastroenteritis auftretenden Epidemie von etwa 50 Fällen in Futterkamp sowohl aus den Darmentleerungen der Erkrankten als auch aus dem Fleisch, den Organen und der Milch zweier daselbst an Gastroenteritis eingegangenen Kühe den Paratyphusbacillus züchten können. Als Ursache für den Ausbruch der Epidemie wurde der Genuß der Milch jener Kühe angesehen. Von dem Fleisch war nichts genossen worden. Neuerdings neigt Fischer[27] allerdings mehr der Ansicht zu, diesen Futterkamper Bacillus ebenso wie die Paratyphusgruppe der Fleischvergifter vom echten Paratyphusbacillus zu trennen. Die Gründe hierfür, hauptsächlich das verschiedene kulturelle Verhalten beider auf Gelatine, werden sich jedoch kaum aufrecht erhalten lassen, da, wie wir aus den Untersuchungen von Trautmann[60], Bonhoff[61] und Lentz[23] sowie Kutscher[110] wissen, sich durchgreifende konstante kulturelle Unterschiede zwischen dem Bacterium Paratyphi B und der Paratyphusgruppe der Fleischvergifter nicht aufstellen lassen.

Die von Uhlenhuth[58] beschriebene Greifswalder Fleischvergiftungsepidemie wurde ebenfalls durch das Bacterium Paratyphi B verursacht. Es gelang zwar der Nachweis der Erreger nur in den Entleerungen der Kranken, nicht jedoch im verdächtigen Fleisch, aber es konnte auch hier mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit jede andere Infektionsmöglichkeit ausgeschlossen werden.

Bei der neuerdings von Kutscher[110] beschriebenen Berliner Fleischvergiftungsepidemie von etwa 90 Fällen wurden Paratyphusbazillen

in zwei beschlagnahmten Proben des verdächtigen Fleisches, den Darmentleerungen sowie dem Urin einer Reihe von Erkrankten bzw. Rekonvaleszenten und schließlich in den Organen eines nach 10 Tagen der Infektion Erlegenen nachgewiesen.

Man wird mit hoher Wahrscheinlichkeit mehrere größere Fleischvergiftungsepidemien aus der vorbakteriologischen Zeit ebenfalls zu den durch das Bacterium Paratyphi B hervorgerufenen rechnen können, so z. B. die Epidemien von Kloten und Andelfingen sowie Würenlos.

Es ist eine vielfach wiederkehrende Beobachtung, daß Fleischvergiftungsepidemien durch den Genuß von Fleisch kranker notgeschlachteter Tiere verursacht wurden. Der Nachweis der Erreger in dem Fleisch selbst stößt jedoch in vielen Fällen auf Schwierigkeiten, da es aus gewissen naheliegenden Gründen nicht immer gelingt, nachträglich verdächtiges Fleisch in unverarbeiteten Stücken von dem kranken Tier oder die Organe des letzteren selbst zu erhalten. Bei den durch Paratyphusbazillen hervorgerufenen Fleischvergiftungen wurde das Fleisch von notgeschlachteten Tieren beschuldigt bei der Epidemie in Breslau (Flügge-Kaensche), Posen (Günther), Ärtryck (de Nobele), Futterkamp (B. Fischer), Neunkirchen (v. Drigalski), Düsseldorf (Trautmann). Der kulturelle Nachweis der Erreger in den Organen der notgeschlachteten Tiere selbst gelang bei den Epidemien zu Ärtryck, Meirelbeek und Futterkamp. In Überresten des verdächtigen Fleisches wurden außerdem die Erreger bei den Epidemien in Breslau, Neunkirchen, sowie bei der Berliner Epidemie nachgewiesen. In dem letzteren Falle konnte jedoch nicht mit Sicherheit festgestellt werden, daß das angeschuldigte Fleisch von einem kranken Tiere stammte. Man muß daher hier wie bei der von Uhlenhuth beschriebenen Greifswalder und der von B. Fischer mitgeteilten Kieler Epidemie mit der Möglichkeit der nachträglichen Infektion des ursprünglich gesunden Fleisches rechnen. Indessen kann die stets wiederkehrende Beobachtung, daß gerade der Genuß des Fleisches notgeschlachteter kranker Tiere Fleischvergiftungsepidemien durch Paratyphusbakterien verursacht, kein bloßer Zufall sein. Infolge der Beobachtungen in Ärtryck, Meirelbeek und Futterkamp müssen wir vielmehr damit rechnen, daß auch der Paratyphusbacillus gelegentlich einmal Tiere infizieren kann. Es müssen da freilich für das Zustandekommen der Infektion besonders günstige Umstände vorliegen, die wir noch nicht übersehen können. In der Regel handelt es sich um Rinder, die an puerperaler Sepsis, Euterentzündungen bzw. akuter Gastroenteritis gelitten hatten. Bei der Posener Epidemie wurde das Fleisch eines kranken Schweines, bei den Neunkirchener und Düsseldorfer Erkrankungen dagegen Pferdefleisch beschuldigt.

In klinischer Beziehung gleicht der Fleischvergiftungsparatyphus in der Regel jenen unter dem Bilde der akuten Gastroenteritis sonst beobachteten Paratyphusinfektionen. Es kommen jedoch auch bei den Fleischvergiftungsfällen alle Übergänge zu dem sogenannten »typhusähnlichen« Verlauf der Infektion vor. Derartige Fälle scheinen z. B. der Klotener Epidemie ihren typhusähnlichen Charakter gegeben zu haben. Schottmüller und namentlich Trautmann[116] sowie neuerdings Rolly[36], Levy & Fornet[131] und Kutscher[110] haben darauf hingewiesen, daß die beiden Formen der Erkrankungen wohl dadurch entstanden zu denken sind, daß bei der akuten gastrischen Form neben der Infektion hauptsächlich eine Intoxikation mit den in dem betreffen-

den Fleisch, bzw. den in Frage kommenden Nahrungsmitteln (Mehlspeise — VAGEDES) durch das Wachstum des Paratyphusbacillus vorgebildeten Giftsubstanzen zustande kommt. Diese Giftstoffe ertragen bekanntlich sogar Temperaturen bis 100° ohne Schädigung. Sie werden also durch das Kochen des Fleisches bzw. Nahrungsmittels nicht zerstört (ROLLY — Bohnengemüse). Die typhusähnliche Form der Paratyphusinfektion kommt im Gegensatz hierzu durch die Einwanderung weniger Paratyphusbazillen in den Organismus zustande, die nun bis zum Ausbruch der Krankheit eine längere Zeit zu ihrer Vermehrung nötig haben (Inkubation). Es ist aber vielleicht auch denkbar, daß einzelne Rassen von Paratyphusbazillen infolge ihrer ganz besonderen Toxizität gerade für den Menschen befähigt sind, selbst Kontaktepidemien von Paratyphus (Kottbus — HETSCH) unter dem Bilde der Cholera nostras hervorzurufen.

Die ätiologische Bedeutung der Paratyphusbazillen für gewisse Arten der Fleischvergiftungen wird noch dadurch gefestigt, daß es vielfach gelungen ist, in dem Serum von Fleichvergiftungskranken spezifische Antikörper für Paratyphusbazillen nachzuweisen. Diese Sera beeinflußten z. B. andere nicht aus Fleischvergiftungsfällen isolierte Paratyphusstämme genau ebenso hoch wie den eigenen oder einen aus einer anderen Fleischvergiftungsepidemie gezüchteten Stamm (TRAUTMANN[61], UHLENHUTH[57], VAGEDES[24], KUTSCHER[110] u. a.).

Mit ein paar kurzen Worten muß noch der Stellung des Bacterium Paratyphi B den übrigen Bakterien der sogenannten Hogcholeragruppe gegenüber gedacht werden. Es ist, wie schon betont, mit unseren heutigen Methoden der kulturellen und immunisatorischen Prüfung (Agglutination, Bakteriolyse, aktive Immunisierung, CASTELLANIscher Versuche) nicht möglich, den Paratyphusbacillus vom LÖFFLERschen Mäusetyphusbacillus, dem Bacillus der Schweinepest sowie dem Psittacosebacillus sicher zu trennen. Dennoch unterscheiden sich die genannten Bakterien in gewisser Weise, nämlich durch ihre Pathogenitätsverhältnisse. Bekannt ist z. B. durch eine große Reihe einwandsfreier Beobachtungen, daß der für Mäuse bei Verfütterung so hochvirulente Mäusetyphusbacillus für den Menschen im allgemeinen keine Pathogenität besitzt (LÖFFLER[117]). Die von TROMMSDORF[121] mitgeteilten, angeblich durch den Mäusetyphusbacillus hervorgerufenen Erkrankungen bei Menschen sind nicht einwandsfrei aufgeklärt, da gleichzeitig auch eine Anzahl von Leuten erkrankte, die mit dem Legen von Mäusetyphusbrocken zur Vernichtung der Mäuse nichts zu tun gehabt hatten. Ebenso erscheint auch der von MAYER[135] mitgeteilte Fall von menschlicher Mänsetyphusinfektion nicht in jeder Hinsicht einwandsfrei, da es sich hier trotz der höheren Agglutinationswerte für Mäusetyphusbazillen immerhin um eine Paratyphusinfektion gehandelt haben könnte. Auch beweist die Infektiosität des aus dem Stuhl gezüchteten Stammes nichts für Mäusetyphus, da auch Paratyphusbazillen Mäuse bei Verfütterung töten können. Immerhin wird man zugeben müssen, daß gelegentlich Infektionen des Menschen mit Mäusetyphusbazillen vorkommen können. Nicht weniger bemerkenswert ist ferner, daß Paratyphusepidemien beim Menschen noch niemals mit dem Auftreten der doch als Epizootie vielfach verbreiteten Schweinepest in Beziehungen gebracht werden konnten. Daß jedoch gelegentlich die eine oder die andere Art der zu dieser Gruppe gehörigen Bakterien von einer Tierart, für die sie spezifisch pathogen

ist, auf eine andre Art übergehen kann, geht daraus hervor, daß der sonst nur für Papageien pathogene Psittacosebacillus unter Umständen schwere Erkrankungen beim Menschen hervorrufen kann (RITTER[118], NOCARD[119], GILBERT & FOURNIER[120]). Als ein analoges Vorkommnis würde die gelegentliche Infektion von Tieren (Rindern, Schweinen, Pferden) durch den sonst nur menschenpathogenen Paratyphusbacillus zu betrachten sein. Es handelt sich hier nach unseren bisherigen Kenntnissen immer nur um sporadische Infektionen. Epizootien unter den genannten Tierarten, durch Paratyphusbazillen hervorgerufen, sind niemals beobachtet worden. Hierher wäre ferner die Tatsache zu rechnen, daß in einigen Fällen, jedoch nicht regelmäßig eine Infektion durch Verfütterung von Paratyphusbazillen bei weißen Mäusen gelungen ist. Man faßt phylogenetisch das Verhältnis der einzelnen Bakterien der Hogcholeragruppe wohl am zweckentsprechendsten so auf, daß sie alle ursprünglich derselben Matrix ihre Abstammung verdanken und sich im Laufe vielleicht jahrhundertelanger Passagen durch den Tierkörper der betreffenden Tiergattung in so hohem Grade angepaßt haben, daß sie nur dort ihre optimalen Lebensbedingungen finden. Hierdurch kommt eine spezifische Pathogenität für die betreffende Tierart zustande, für welche der Bacillus seinen Rezeptorenapparat eingestellt hat. Für die anderen Tierarten ist die Pathogenität im Laufe der Zeit mehr oder weniger erloschen.

Wenngleich sich beim Paratyphus und dem Abdominaltyphus die epidemiologischen Verhältnisse vielfach decken, so nimmt doch der Paratyphus zufolge seiner Beziehungen zu gelegentlichen Tiererkrankungen epidemiologisch eine gesonderte Stellung ein. Er ist also nicht nur ätiologisch und zum Teil klinisch, sondern auch teilweise epidemiologisch als eine besondere vom Abdominaltyphus zu trennende Infektionskrankheit aufzufassen. Die vereinzelt dastehende auffällige Mitteilung von LEVY & JACOBSTHAL[122] von einem Typhusbazillenbefunde im Milzabszeß eines Rindes ist hier zunächst ohne Bedeutung. Es handelte sich in diesem Fall um ein sonst gesundes Tier. Die Typhusbazillen hatten hier also keine krankmachende Wirkung auf den tierischen Gesamtorganismus ausgeübt. Wie sie in die Milz hineingelangt sind, ist nicht aufgeklärt. Sicherlich handelt es sich jedoch um einen ganz vereinzelten zufälligen Nebenbefund.

Die Befunde von Paratyphusbazillen bei kranken Tieren weisen uns indessen darauf hin, diese spontanen Erkrankungen unserer Schlachttiere für die Epidemiologie und vor allem die Prophylaxe des Paratyphus streng im Auge zu behalten und weiterhin in ihren Beziehungen zu menschlichen Paratyphuserkrankungen sorgfältig zu erforschen. Man wird vor allem auch an die Milch solcher kranken Tiere bei der Verbreitung des Paratyphus zu denken haben (B. FISCHER[27]). Mit Recht macht UHLENHUTH[38] darauf aufmerksam, daß eine geregelte sachverständige Kontrolle des Schlachtbetriebes sowie der Fleischversorgung und Fleischbeschau für die Prophylaxe des Paratyphus von der größten Bedeutung sein müsse.

VIII. Paratyphus Typus A.

Unter dem Paratyphusbacillus Typus A verstehen wir einen Bacillus, der vielleicht gelegentlich typhusähnliche Erkrankungen beim Menschen hervorzurufen imstande ist, den wir jedoch vom Paratyphusbacillus Typus B sowie den übrigen Bakterien der sogenannten Hogcholeragruppe und dem Typhusbacillus streng durch kulturelle Merkmale und durch die Immunitätsreaktionen trennen können. Der Bacillus spielt als Krankheitserreger in der menschlichen Pathologie nur eine ganz untergeordnete Rolle.

Dieser Bacillus ist gefunden und näher beschrieben worden in den Fällen von Gwyn[6], Cushing[7], Coleman & Buxton[9], Johnston[124] (ein Fall), Hewlett[8], Schottmüller[2] (zwei Fälle), Blumenthal[127], Brion & Kayser[125, 28] und Rolly[36] (ein Fall). Neuerdings hat Netter[126] nach der Angabe von Kayser[62] in Paris eine Epidemie von 19 Fällen, durch den Paratyphusbacillus A hervorgerufen, beobachtet. Alle übrigen Fälle, in denen er gefunden war, sind sporadischer Art gewesen. Der oft als Paratyphus A aufgeführte Fall von Hume[9] ist wahrscheinlich als durch einen atypischen Kolibacillus entstanden zu deuten. (Indolbildung positiv.)

Die Erkrankungen, in denen der Paratyphusbacillus A isoliert wurde, hatten sämtlich einen typhusähnlichen Verlauf. Zu Todesfällen ist es nicht gekommen. Aus dem Blut konnte der Paratyphusbacillus A von Gwyn[6], Buxton & Coleman[9], sowie zweimal von Brion & Kayser[125, 28] und einmal von Rolly[36] gezüchtet werden. Im übrigen gelang es, ihn aus den Fäces der Kranken, sowie einmal aus dem Urin, dem Vaginal- und Urethralschleim (Brion & Kayser[125]), einmal aus Gallensteinen einer an Cholecystitis operierten Kranken zu isolieren (Blumenthal[127]).

Kulturell steht der Paratyphusbacillus Typus A dem Typhusbacillus näher als das Bacterium Paratyphi B. Er wächst auf allen schwach alkalischen Nährböden durchaus wie der Typhusbacillus, zart, durchscheinend, viel weniger üppig als der Paratyphusbacillus B. Der einzige kulturelle Unterschied, der ihn scharf vom Eberth-Gaffkyschen Typhusbacillus trennt, besteht darin, daß er in Traubenzuckernährböden Gas, jedoch weniger als der Paratyphusbacillus B bildet. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht, jedoch nicht wie vom Paratyphusbacillus Typus B aufgehellt, sondern bleibt wie beim Typhusbacillus unverändert. Lackmusmolke wird leicht gesäuert unter geringer Trübung und bleibt sauer (Bac. paratyphos. acidum faciens Schottmüller) im Gegensatz zum Bacterium Paratyphi B, welches den bekannten charakteristischen Farbenumschlag in Blau herbeiführt (Alkalibildung).

Die Tierpathogenität vom Subkutangewebe, sowie bei der intraperitonealen und intravenösen Injektion bei kleineren Versuchstieren entspricht ungefähr derjenigen des Typhusbacillus. Nach den Untersuchungen von Kempff[128] gelingt es, bei weißen Mäusen durch Verfütterung akute Enteritis hervorzurufen. Nach den Mitteilungen von Rolly[36] erzeugt der Paratyphusbacillus bei Verfütterung an Mäuse und Meerschweinchen ebenfalls Allgemeininfektionen mit starker Enteritis und Hämorrhagien. Bei der subkutanen Injektion von 0,2 ccm Bouillonkultur starben weiße Mäuse nach 1—2 Tagen. Die Bakterien waren in den Organen, nicht jedoch im Dünndarminhalt nachweisbar (Rolly[36]).

Die Infektion des Menschen mit dem Bacterium Paratyphi A ruft in dem infizierten Organismus spezifische Antikörper hervor. Das Serum der Kranken und Rekonvaleszenten agglutiniert jedesmal den Paratyphusbacillus A und die übrigen zur A-Gruppe gehörigen Stämme spezifisch; Bacterium Paratyphi B und der EBERTH-GAFFKYsche Bacillus zeigen oft ausgesprochene Gruppenagglutination (GWYN[6], CUSHING[7], COLEMAN & BUXTON[8], BRION & KAYSER[125,28], ROLLY[36]).

Durch ein hochwertiges künstliches Immunserum gelingt es sicher, den Bacillus Paratyphi A vom Typhus- sowie Paratyphusbacillus B zu trennen (HOFFMANN[95], KUTSCHER & MEINICKE[56], V. PORCILE[98]). Andrerseits ist eine gewisse Mitagglutination der Paratyphus-A-Bazillen durch Typhus- bezw. Paratyphus-B-Sera und umgekehrt wiederholt beobachtet worden. (BRUNS & KAYRER[17], HOFFMANN[95], BONHOFF[61], ZUPNIK[137] u. a.)

Das Vorkommen des Bacterium Paratyphi A ist verhältnismäßig sehr selten. B. FISCHER[27] und LENTZ[23] haben es trotz vielfacher Untersuchungen gelegentlich der bakteriologischen Typhusdiagnose niemals gefunden. Von PALADINO-BLANDINI[129] ist der Paratyphusbacillus Typus A aus dem Quellwasser eines Ortes gezüchtet worden, in welchem typhusartige Erkrankungen vorgekommen waren. MORGAN[129] konnte ihn aus dem Tierdarm isolieren. Namentlich dieser letztere Befund und sein seltenes Vorkommen machen es wahrscheinlich, daß es sich bei diesem Bacillus um einen Saprophyten handelt, der gelegentlich einmal Infektionen beim Menschen hervorrufen kann.

Literatur.

[1] Soc. méd. des Hôp. de Paris. 27. Nov. 1896. Compt. rend. soc. biol., 1896. — [2] Zeitschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36. — [3] Sém. méd., 1897, p. 333. — [4] Ibid., p. 285. — [5] Ibid., 1895. — [6] Johns Hopk. Hosp. Bull., 1898. — [7] Ibid., 1900, p. 156. — [8] Amer. Journ. of the med. sciences, 1902, p. 200. — [9] Ibid., p. 976. — [10] Ibid., 1902, August. — [11] The Thompson Gates Laboratories Rep., 1902, vol. 4, Part. 2. — [12] Journ. of med. researches, 1902, 8 u. Boston med. and surg. Journ., 1902. — [13] The New York med. Journ., 1902. — [14] Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 32. — [15] Ebd., 1901, Nr. 30 u. 31. — [16] Münch. med. Woch., 1902, Nr. 40, 41. — [17] Zeitschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43. — [18] Ebd., 1902, Bd. 42. — [19] Ebd., Bd. 40. — [20] Ebd., 1903, Bd. 46. — [21] Ztschr. f. klin. Med., 1904, Bd. 52, H. 1 u. 2. — [22] Klin. Jahrb. XVI, 1906. — [23] Klin. Jahrb., 1905, 14, H. 5. — [24] Ebd. — [25] Hyg. Rundsch., 1906, Nr. 1. — [26] Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1905, H. 8. — [27] Klin. Jahrb., 1906, 15, H. 1. — [28] Deutsches Arch. f. klin. Med., 1906, Bd. 85. — [29] Sitzungsber. der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin 1906. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 38. Ref. — [30] Zeitschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44. — [31] Münch. med. Woch., 1906, Nr. 17. — [32] Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1903, 33. — [33] Transact. of the Chicag. Pathol. soc., 1903, Januar. — [34] Journ. of the Amer. med. Assoc., 1903. — [35] Zeitschr. f. klin. Med., 1903, 48. — [36] Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 85, H. 5 u. 6. — [37] Zentralbl. f. Bakt., 1903, 34. — [38] Boston med. and surg. Journ., 1903, Febr. — [39] Münch. med. Woch., 1905, Nr. 31. — [40] Ebd., 1905, Nr. 28. — [41] Sitzungsber. des Unterelsäss. Ärztevereins 27. II. 04. Ref. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 12. — [42] Med. Record. 29. Nov. 1902. (Ref. Baumgartens Jahresber., 1902.) — [43] The Dublin Journ. of med. sciences, 1902. (Ref. Zentralbl. f. Bakt., 32.) — [44] Journ. of Amer. sciences, 1902, Febr. — [45] John Hopk. Hosp. Bull., 1902, 13. — [46] Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 49. — [47] Rif. med., 1903, 47. Ref. Zentralbl. f. Bakt., 33. — [48] Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 18. — [49] Journ. of the Royal Army med. corps, 1904, März. — [50] Münch. med. Woch., 1904, Nr. 34. — [51] Ebd., Nr. 32. — [52] Zentralbl. f. Bakt., Ref., 1903, Bd. 33. — [53] Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 8 u. 9. — [54] v. LEYDEN & KLEMPERER, Deutsche Klinik am Ende des XX. Jahrhunderts, Bd. 2. — [55] Ergebnisse der allgem. Pathol. usw. v. Lubarsch & Ostertag, 1903. — [56] Zeitschr. f. Hyg., 1906, Bd. 52. — [57] Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt., 1906, Bd. 24, H. 2. — [58] v. Leuthold-Gedenkschrift, 1905. — [59] Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 7 u. 8. — [60] Zeitschrift f. Hyg., 1903, Bd. 45. — [61] Arch. f. Hyg., Bd. 50. — [62] Zentralbl. f. Bakterio-

logie 40, 1906. — [63] Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39 u. Festschr. R. Koch. — [64] Zentralbl. f. Bakt., 1902, 31. — [65] Festschr. zu R Kochs 60. Geburgstag, 1903. — [66] Zeitschr. f. Hyg., 1905, Bd. 52. — [67] Ebd. — [68] Zentralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34. — [69] Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 36. Vereinsbeilage. — [70] Ebd., 1906, Nr. 8. — [71] Münch. med. Woch., 1903, Nr. 49. — [72] Klin. Jahrb., 1905, Bd. 14, H. 5. — [73] Deutsche med. Woch., 1906, Nr. 33. — [74] Ebd., Nr. 2. — [75] Münch. med. Woch., 1906, Nr. 17. — [76] Ebd., 1906, Nr. 22. — [77] Ebd., Nr. 2. — [78] Zeitschr. f. Hyg., 1905, Bd. 50. — [79] Klin. Jahrb., 1904. — [80] Arch. f. Hyg., 1899, 35. — [81] Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 32. — [82] Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 40, H. 5. — [83] Prager med. Wochenschr., 1903, Nr. 18. — [84] Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amt, 1890, Bd. 6. — [85] Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 38, H. 1. — [86] Ebd. — [87] Münch. med. Woch., 1906, Nr. 37. — [88] Spez. Pathologie u. Therapie, 1892, Bd. 1. — [89] Zit. nach LENTZ [23]. — [90] Zentralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 39. — [91] John Hopk. Hosp. Bull., 1902, p. 107. — [92] Journ. of infect. diseases, 1904, Jan. — [93] Münch. med. Woch., 1903, Nr. 14. — [94] Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 41. — [95] Hyg. Rundschau. 1902. — [96] Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 49. — [97] Zentralbl. f. Bakt., 1904, 35. — [98] Zeitschr. f. Hyg., 1905, Bd. 50. — [99] Ebd., 1903, Bd. 43. — [100] Ebd., 1904, Bd. 49. — [101] VAN ERMENGEM, Fleischvergiftungen. Dies. Handb., Bd. 2. — [102] Zeitschr. f. Hyg., 1902, 39. — [103] Zentralbl. f. Bakt., 1905, 38. — [104] Zeitschr. f. Hyg., 1906, Bd. 52. — [105] Arch. f. Hyg., 1905, Bd. 55. — [106] Zeitschr. f. Hyg., 1906, Bd. 53. — [107] Ebd., Bd. 52. — [108] Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 82, H. 3 und 4. — [109] Vierteljahrsschr. f. gerichtliche Med. u. öffentl. Sanitäts-Wesen, 1905, Neue Folge, 30. — [110] Zeitschr. f. Hyg. und Inf., im Druck. — [111] Ebd., 1906, Bd. 53, H. 1. — [112] Über Fleischvergiftung, intestinale Sepsis und Abdominaltyphus. Vortrag, gehalten im ärztlichen Verein in München am 24. 4. 1880. — [113] Breslauer ärztliche Zeitung, 1888. — [114] Journ. of experim. Med., 1900, 5. — [115] Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46. — [116] Berl. klin. Woch., 1906, Nr. 33. — [117] Zentralbl. f. Bakt., 1892 u. 1893. — [118] Zit. nach NOCARD & LECLAINCHE, Maladies microbiennes, Paris 1903. — [119] Malad. microbiennes, Paris 1903. — [120] Ref. Baumgartens Jahresber., 1896. — [121] Münch. med. Woch., 1903, Nr. 48. — [122] Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 44. — [123] Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 39. — [124] Amer. Journ. of med. sc., 1902, August. — [125] Münch. med. Woch., 1902, Nr. 15. — [126] Zit. nach KAYSER, Zentralbl. f. Bakt., 1906, Bd. 40. — [127] Münch. med. Woch., 1904, Nr. 37. — [128] Diss. Straßburg 1903. Ref. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 35. — [129] Zit. nach KAYSER, Zentralbl. f. Bakt., 1906, 40. — [130] Ebd., Ref., 38. — [131] Ebd., 41. — [132] Münch. med. Woch., 1906, Nr. 40, S. 1946, Vereinsbeilage. — [133] Zeitschr. f. Med.-Beamte, 1905, Nr. 10. — [134] Ebd. — [135] Münch. med. Woch., 1905, Nr. 47. — [136] Inaug.-Diss. Leipzig 1906. — [137] Zeitschrift f. Hyg., 1905.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

Sachregister.

A

N

O

S

U

V

W

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

SEMPER BONIS ARTIBVS

SEMPER BONIS ARTIBVS